

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-3498

(P 2 0 0 2 - 3 4 9 8 A)

(43) 公開日 平成14年1月9日 (2002. 1. 9)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C07K 5/083	ZNA	C07K 5/083	4C084
A61K 38/00		A61P 1/04	4H045
38/04		3/08	
A61P 1/04		5/06	
3/08		17/00	

審査請求 有 請求項の数38 O L (全33頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-134360 (P 2001-134360)

(22) 出願日 平成13年5月1日 (2001. 5. 1)

(31) 優先権主張番号 60/200319

(32) 優先日 平成12年4月28日 (2000. 4. 28)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 ブリジェット・マッカーシー・コール
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント

(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫 (外5名)

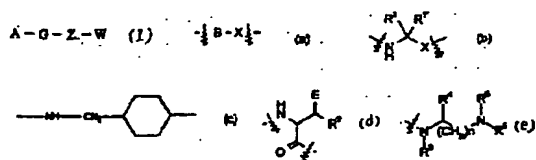
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S S Tサブタイプ2受容体に作用するソマトスタチンアンタゴニストとアゴニスト

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 下垂体前葉による成長ホルモン (GH) の分泌を促進する製薬的に活性な化合物の提供。

【解決手段】 一般式 (I) による化合物、又はその製薬的に受容される塩、溶媒和物若しくは水和物。



【特許請求の範囲】

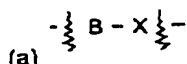
【請求項1】 式：

A-G-Z-W

による化合物、又はその製薬的に受容される塩、溶媒和物若しくは水和物、上記式中、

Aは(C₆-C₁₀)アリール、(C₆-C₁₀)アリール-SO₂、(C₆-C₁₀)-アリール-CH₂-、(C₆-C₁₀)アリールカルボニル、(C₁-C₉)ヘテロアリール、(C₁-C₉)ヘテロアリール-SO₂、(C₁-C₉)ヘテロアリール-CH₂-、又は(C₁-C₉)ヘテロアリールカルボニルであり、前記各基は任意に置換される；Gは

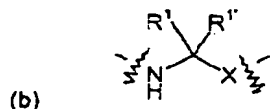
【化1】



(a)

〔式中、Bは(C₆-C₁₀)アリール又は(C₁-C₉)ヘテロアリールであり、前記各基は任意に置換される、XはCH₂、SO₂又はカルボニルである〕；又は

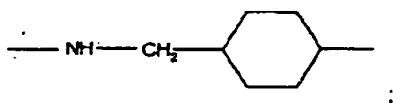
【化2】



(b)

〔式中、XはCH₂、SO₂又はカルボニルであり；R¹とR^{1'}はそれぞれ独立的に、H、CN、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕；又は

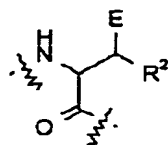
【化3】



(c)

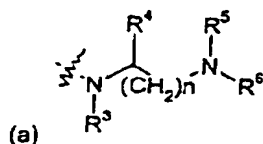
であり；Zは

【化4】



〔式中、R²はH、置換されてもよい(C₁-C₈)アルキルであるか、又は上記基Aから選択され；Eは上記基Aから選択される〕であり；Wは(a)：

【化5】

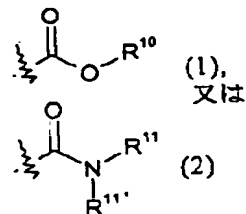


(a)

〔式中、nは2～5であり、R³はH、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される；R⁶は

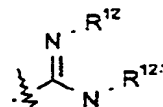
H、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される；R⁴はH、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される、又はR⁴は

【化6】



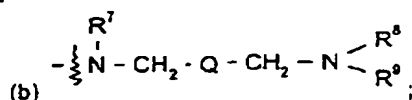
〔式中、基R¹⁰、R¹¹及びR^{11'}はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕であり；R⁵はH、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-であり、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される、又はR⁵は

【化7】



〔式中、R¹²とR^{12'}はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕であるか；又はWは(b)：

【化8】



(b)

〔式中、Qは(C₆-C₁₀)アリール、(C₁-C₉)ヘテロアリール、(C₃-C₁₀)シクロアルキル及び(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、R⁷、R⁸及びR⁹はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕である。

【請求項2】 基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フェニル及びナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリール基から成る又はこれを含む、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニ

ル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される (C_1-C_9) ヘテロアリール基から成る、又はこれらを含む、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 Q が

(a) フェニル及びナフチルから選択される (C_6-C_{10}) アリール基；

(b) フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される (C_1-C_9) ヘテロアリール基；

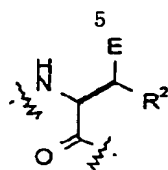
(c) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 3-シクロブタジエニル、1, 3-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 4-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、及びこれらのノルボルン-2-エン不飽和形から選択される (C_3-C_{10}) シクロアルキル基；並びに

(d) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシニル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ビペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル及びクロマニルから選択される (C_5-C_{10}) ヘテロシクロアルキル基から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-イルメチル) -アミノ] -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸メチルエステル；2-(3-(3-フルオロ-フェニル) -2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ) -アセチルアミノ] -プロピオニルアミノ] -5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸メチルエステル；2-{2-[(ビフェニル-4-カルボニル) -アミノ] -3, 3-ジフェニル-プロピオニルアミノ] -5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸 tert-ブチルエステル；及び6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸 tert-ブチルエステルから成る群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル) -アミノ] -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸 tert-ブチルエステル；及び6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3-(1H-インドル-3-イル) -プロピオニルアミノ] -ヘキサ酸 tert-ブチルエステルから成る群から選択される、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】 Z 基が立体特異性を有し、
【化 9】



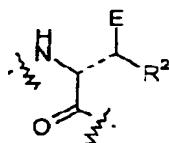
である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】 Z基が、L-トリプトファン、L-ヒスチジニル、L-3-メチルヒスチジニル、L-フェニルアラニル、L-ジフェニルアラニル、L-2-フルオロフェニルアラニル、L-3-フルオロフェニルアラニル、L-4-フルオロフェニルアラニル、及びL-チロシニルから成る群から選択されるL-アミノ酸を定義する、請求項7記載の化合物。

【請求項9】 Z基がL-トリプトファンである、請求項8記載の化合物。

【請求項10】 Z基が立体特異性を有し、

【化10】



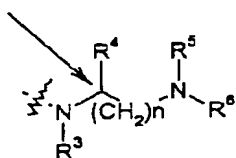
である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 Z基が、D-トリプトファンであるD-アミノ酸を定義する、請求項10記載の化合物。

【請求項12】 Z基がD-トリプトファンである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】 W基が、L-アミノ酸の α -炭素の位置に対応する指定位置において絶対立体特異性形態：

【化11】



を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項14】 W基がL-リシン基若しくはその (C_1-C_8) アルキルエステル、L-オルニチン基若しくはその (C_1-C_8) アルキルエステル、L-アルギニン基若しくはその (C_1-C_8) アルキルエステル、L-ヒスチジン基若しくはその (C_1-C_8) アルキルエステル、又はL-3-メチルヒスチジン基若しくはその (C_1-C_8) アルキルエステルである、請求項13記載の化合物。

【請求項15】 前記W基がL-リシンの (C_1-C_8) アルキルエステルである、請求項14記載の化合物。

【請求項16】 R^1 が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

物。

【請求項17】 $R^{1'}$ が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項18】 R^2 が、1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される (C_1-C_8) アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項19】 R^2 が、1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される (C_1-C_8) アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項20】 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の1つ以上が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

20 【請求項21】 R^7 、 R^8 及び R^9 の1つ以上が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項22】 R^{10} 、 R^{11} 及び $R^{11'}$ の1つ以上が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

30 【請求項23】 R^{12} と $R^{12'}$ の1つ以上が (C_1-C_8) アルキル又はフェニル (CH_2) -であり、前記アルキル又はフェニル基が1つ以上のハロ又はトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル基によって任意に置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項24】 B、E、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 又は $R^{12'}$ 基上に存在するトリフルオロ (C_1-C_8) アルキル置換基がトリフルオロメチルである、請求項1記載の化合物。

40 【請求項25】 請求項1記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌を高めるための薬剤組成物。

【請求項26】 請求項1記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴンの分泌を高めるための薬剤組成物。

【請求項27】 請求項1記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、ソマトスタチンがそのsst2受容体に結合するのを阻害するための薬剤組成物。

50 【請求項28】 哺乳動物における成長ホルモン分泌を高める方法であって、請求項25記載の薬剤組成物の有

効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 29】 哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴン分泌を高める方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 30】 哺乳動物における成長ホルモン分泌のソマトスタチン誘導ダウンレギュレーションを減ずる方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 31】 成長ホルモンの持続放出を必要とする哺乳動物において成長ホルモンの持続放出を惹起するために有用な薬剤組成物であって、請求項 1 記載の化合物と製薬的キャリアーとを含む前記薬剤組成物。

【請求項 32】 (a) 成長ホルモンのコーディングヌクレオチド配列の発現、生じる mRNA のプロセシング、又は GH 若しくはその先駆体ポリペプチドの翻訳若しくは細胞内プロセシング及びパッケージングにおける欠陥；又は (b) 不十分に活性である、成長ホルモンポリペプチドをコードする成長ホルモン遺伝子の対立遺伝子を有し、成長ホルモンの持続分泌を必要とする哺乳動物において成長ホルモンの持続分泌を促進する方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 33】 薄弱さ、低血糖症、皮膚のしわ、骨格成長の遅滞、免疫機能の低下、及び器官機能の低下から選択される、不十分な成長ホルモン分泌の症状の 1 つ以上に関してヒトを治療する方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 34】 成長とその遂行能力とを強化するように非ヒト哺乳動物を治療する方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 35】 成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 又は成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) をさらに含む、請求項 25 記載の薬剤組成物。

【請求項 36】 哺乳動物における成長ホルモン分泌を高める方法であって、請求項 35 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 37】 哺乳動物における成長ホルモン分泌を高める方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量と、成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 又は成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) を含む他の組成物とを投与することを含む前記方法。

【請求項 38】 W 基が L-ジアミノピメリン酸、L-カナバニン、L-2, 4-ジアミノ酪酸、L-5-ヒドロキシリシン若しくは L-エプシロン-N-メチルリシン基、又はそれらのうちのいずれかの (C₁-C₈) アルキルエステルを含む、請求項 13 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】 本発明は、下垂体前葉による成長ホルモン (GH) の分泌を促進する製薬的に活性化化合物を提供する。成長ホルモン (ソマトトロピンとしても知られる) は肝臓からのインスリン様成長因子-1 の産生を刺激することによって小児における骨格成長を促進させるように間接的に作用する。成長ホルモンは脂肪細胞と軟骨細胞 (コラーゲンとプロテオグリカンとを分泌して軟骨を形成する細胞) との分化をも刺激する。成人では、成長ホルモンは結合組織と筋肉組織との適当な維持にも関与する。

【0002】 成長ホルモン欠乏は先天性又は後天性でありうる。小児における欠乏は骨格成長遅滞を惹起し、修正されない場合には、結果として、永久的に短い身長を生じる。老齢の成人では、成長ホルモンの欠乏は薄弱さ (frailty) を生じる。GH 欠乏の他の成人症状は皮膚のしわと低血糖症を包含しうる。

【0003】 獣医学用途では、成長ホルモンのアップレギュレーションは年取った動物、特にコンパニオン動物における薄弱さを治療するために有用である。家畜類に関して、成長ホルモンのアップレギュレーションは正常な GH レベルを有する健康な動物においてさえも成長と遂行能力 (performance) とを高める。飼料効率、乳産出量、痩せ (leanness)、肉品質及び生殖力の改良は注目に値する。

【0004】 成長ホルモンの直接投与はある一定の治療用途では有効であると考えられるが、実際には困難である。他の問題のなかでも、体内における成長ホルモンの半減期は非常に短いので、直接投与は循環 GH の濃度のレベルを人為的に増加させるが、その後、循環 GH 濃度は急激に低下する。例えばメカニカルポンプによるような持続放出は実行するために最適に設定されていない。

【0005】 体内を循環する成長ホルモンの濃度は、対立するプロセスをも含めた、非常に多くの生化学的経路のバランスに依存する。直接投与アプローチに比べて、これらの経路のバランスを間接的にシフトすると、持続的規模で GH 分泌に影響を与えるためのより安全で、より再現可能な方法が提供される。このアプローチ下では、総合的な調節フレーム構造 (regulatory framework) は完全な状態で留まるので、分泌速度と循環 GH 濃度とは比較的正常なパターンに従い、分泌速度と循環 GH 濃度の両方における不利な変動は回避される。本発明は、下垂体からの成長ホルモン分泌を間接的に高めるための、治療用化合物とそれらの使用とを提供する。

【0006】

【従来の技術】 成長ホルモンは、視床下部起源の成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 及び成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) の刺激に反応して下垂体前葉から放出される。しかし、これらの又は他の機構による成長ホルモン放出はソマトスタチンによって阻害されるので、このプロセスは厳密に制御される。

【0007】ソマトスタチン (SRIF) は、非常に多くの内分泌機能を有する14アミノ酸の環状ペプチドホルモン (28アミノ酸形も存在する) であり、多くのホルモンと同様に、大きい先駆体タンパク質から切断される。ソマトスタチンは成長ホルモンの下垂体分泌と、グルカゴン及びインスリンの膵臓分泌と、腸からのガストリン分泌とを阻害する。ソマトスタチンは神経伝達物質／神経調節物質としても作用する (一般的考察に関して、S. J. Hocart 等, J. Med. Chem., 41, 1146-1154, 1998を参照のこと)。

【0008】ソマトスタチンの生物学的効果は実際に、明らかに総て阻害性であり、ターゲット細胞の表面に結合したときに誘出される。受容体は内在性膜タンパク質 (細胞膜に及ぶ) であり、G-タンパク質と共役する。G-タンパク質共役受容体は細胞表面受容体の主要なクラスを表す。ソマトスタチンが受容体に結合すると、受容体は受容体の細胞質面においてG-タンパク質とのその相互作用を促進する形態変化を受ける。これはG-タンパク質におけるGTP/GDPの結合又は放出を促進して、細胞内における他の活性化とシグナリングイベント (signaling event) とを生じる。特に、それ自身のG-タンパク質共役受容体に結合するソマトスタチンは、サイクリックAMPの産生に必要なアデニルシクラーゼ活性と負に共役する (negatively coupled)。したがって、これらの他のシグナリングイベントは、GHRP及びGHRHがさもなくば細胞質貯蔵顆粒から成長ホルモンの細胞外分泌を誘発する機構 (例えば、カルシウムイオン又はサイクリックAMPによって仲介される) に直接反対する。これの一般的考察に関しては、The Encyclopedia of Molecular Biology, J. Kendrew編集, Blackwell Science, Ltd. 1994, 387頁を参照のこと。

【0009】ターゲット細胞に対するソマトスタチンの効果は少なくとも5クラスの受容体 (sst1-sst5) によって仲介される。これらの受容体はソマトスタチンに対して同じようなアフィニティを有すると考えられるが、これらは異なる組織に差別的に発現され、このように配置されて、種々な細胞内シグナリング成分と直接的又は間接的に相互作用する。受容体発現の組織特異性が異なるターゲット細胞種類におけるソマトスタチンの異なる効果の大きな原因である。ソマトスタチン受容体は、例えば、下垂体前葉、他の脳組織、膵臓、肺の組織に、リンパ球上に及び腸管の粘膜細胞上に見出される。

【0010】sst2型受容体は、下垂体前葉における成長ホルモン分泌の阻害を仲介することが知られる。この受容体は2つの形、sst2遺伝子転写体の差別的スプライシングから生じる、タンパク質sst2Aとsst

t2Bでも報告されている (M. Vanetti 等, F EBS Letters, 311, 290-294頁, 1992)。sst2受容体はガストリン及びヒスタミン分泌の阻害を仲介することも知られる。さらに、sst2受容体は膵臓α細胞からのグルカゴン放出の阻害を仲介することが知られる。

【0011】非常に多くのソマトスタチンアゴニストが記述されているが (例えば、WO98/44922, WO98/45285及びWO98/44921を参照のこと)、有用なsst2結合ソマトスタチンアンタゴニストの開発は遅れている。このような化合物についての最近の報告はW. R. Baumbach 等, Molecular Pharmacology, 54, 864-873頁, 1998、及びS. J. Hocart 等, J. Med. Chem., 41, 1146-1154頁, 1998を包含する。しかし、このような化合物は短いペプチドであり、体内におけるそれらの典型的に短い半減期のために、薬剤としての上首尾な使用にはしばしば適さない分子のクラスである。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】sst2型受容体において有効であり、バイオアベイラビリティ、安定性等を含めた、薬剤としての優れた性質を有する、ソマトスタチン活性のアンタゴニストを提供することが有利であると考えられる。本発明は、哺乳動物の下垂体前葉における細胞のsst2型受容体へのソマトスタチン結合を特異的に妨害し、付加的な貴重な性質を有する一連のアンタゴニスト化合物を提供する。

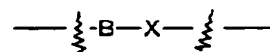
【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の実施によると、式 (I) :



による化合物、又はその製薬的に受容される塩、溶媒和物若しくは水和物を提供する、上記式中、Aは (C₆-C₁₀) アリール、(C₆-C₁₀) アリール-SO₂、(C₆-C₁₀) -アリール-CH₂-, (C₆-C₁₀) アリールカルボニル、(C₁-C₉) ヘテロアリール、(C₁-C₉) ヘテロアリール-SO₂-, (C₁-C₉) ヘテロアリール-CH₂-, 又は (C₁-C₉) ヘテロアリールカルボニルであり、前記各基は任意に置換される; Gは

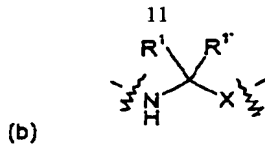
【化12】



(a)

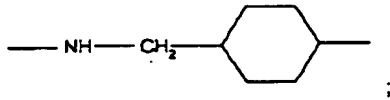
【式中、Bは (C₆-C₁₀) アリール又は (C₁-C₉) ヘテロアリールであり、前記各基は任意に置換される、XはCH₂、SO₂又はカルボニルである】 ; 又は

【化13】



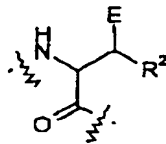
〔式中、XはCH₂、SO₂又はカルボニルであり；R¹とR^{1'}はそれぞれ独立的に、H、CN、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕；又は

【化14】



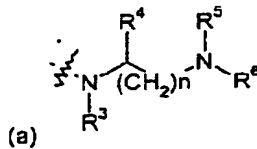
であり；Zは

【化15】



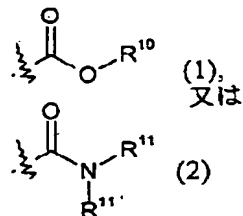
〔式中、R²はH、置換されてもよい(C₁-C₈)アルキルであるか、又は上記基Aから選択され；Eは上記基Aから選択される〕であり；Wは(a)：

【化16】



〔式中、nは2～5であり、R³はH、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される；R⁶はH、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される；R⁴はH、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される；又はR⁴は

【化17】

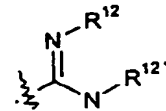


〔式中、基R¹⁰、R¹¹及びR^{11'}はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、R¹⁰は(C₆-C₁₀)アリールから選択されることもでき、前記アルキル、フェニル又は他のアリール基は任意に置換される〕であり；R⁵はH、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-であり、前

12

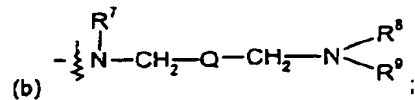
記アルキル及びフェニル基は任意に置換される、又はR⁵は

【化18】



〔式中、R¹²とR^{12'}はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕であるか；又はWは(b)：

【化19】



〔式中、Qは(C₆-C₁₀)アリール、(C₁-C₈)ヘテロアリール、(C₃-C₁₀)シクロアルキル及び(C₃-C₁₀)ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、R⁷、R⁸及びR⁹はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈)アルキル-及びフェニル(CH₂)-から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕である。

【0014】本発明の好ましい態様では、化合物中の基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フェニル及びナフチルから選択される(C₆-C₁₀)アリール基を含む化合物を提供する。本発明の好ましい態様では、化合物中の基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ

[3, 4-b]ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フトラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される(C₁-C₈)ヘテロアリール基を含む化合物を提供する。

【0015】本発明の好ましい態様では、化合物中の基Qが、

13

(a) フェニル及びナフチルから選択される (C_6 - C_{10}) アリール基 ;

(b) フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1] ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される (C_1 - C_9) ヘテロアリール基 ;

(c) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 3-シクロブタジエニル、1, 3-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 4-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、及びこれらのノルボルン-2-エン不飽和形から選択される (C_3 - C_{10}) シクロアルキル基 ; 並びに

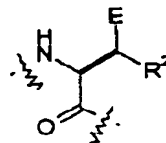
(d) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジニル-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジニル-3-イル、1, 2-ピラゾリジニル-2-イル、1, 3-ピラゾリジニル-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル及びクロマニルから選択される (C_3 - C_{10}) ヘテロシクロアルキル基

から選択される化合物を提供する。

【0016】本発明の非常に好ましい実施態様では、化

14

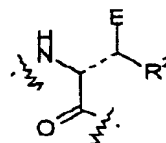
合物のZ基が立体特異性を有し、
【化20】



である化合物を提供する。この実施態様の他の実施例では、Z基は、L-トリプトファン、L-ヒスチジニル、L-3-メチルヒスチジニル、L-フェニルアラニル、L-ジフェニルアラニル、L-3-フルオロフェニルアラニル、L-2-フルオロフェニルアラニル、L-4-フルオロフェニルアラニル、及びL-チロシニルから成る群から選択されるL-アミノ酸を定義し、最も好ましくはL-トリプトファンである。

【0017】本発明の他の好ましい実施態様では、化合物のZ基が立体特異性を有し、

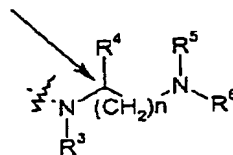
【化21】



であるので、Z基が、好ましくはD-トリプトファンであるD-アミノ酸を定義する化合物を提供する。

【0018】本発明の他の非常に好ましい実施態様では、化合物のW基が、L-アミノ酸の α -炭素の位置に対応する指定位置において絶対立体特異性形態 :

【化22】



を有する化合物を提供する。W基がL-リシン基若しくはその (C_1 - C_8) アルキルエステル、L-アルギニン基若しくはその (C_1 - C_8) アルキルエステル、を定義することがさらに好ましく、最も好ましくは、W基がL-リシンの (C_1 - C_8) アルキルエステルを定義する。さらに、W基はL-ジアミノピメリン酸、L-カナバニン、L-オルニチン、L-2, 4-ジアミノ酪酸、L-5-ヒドロキシリシン、L-エプシロン-N-メチルリシン、L-ヒスチジン又はL-3-メチルヒスチジン基を定義することができる。

【0019】したがって、本発明の好ましい化合物は、6-アミノ-2-[2-[(ピフェニル-4-イルメチル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル ; 2-(3-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(ト

ルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸メチルエステル; 2-{2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3, 3-ジフェニル-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸 tert-ブチルエステル; 6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸 tert-ブチルエステル; 及び 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸 tert-ブチルエステルを包含する。

【0020】本発明の他の化合物は、2-{3-(3-フルオロ-フェニル)-2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸 tert-ブチルエステル; 2-{3-(4-フルオロ-フェニル)-2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル; 2-{3-(3-フルオロ-フェニル)-2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-2-メチル-プロピオニルアミノ]-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸 tert-ブチルエステル; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸 tert-ブチルエステル; N-(3-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-3-(1H-インドル-3-イル)-2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオンアミド; 及び N-(4-アミノメチル-ピリジ-2-イルメチル)-3-(1H-インドル-3-イル)-2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオンアミドを包含する。

【0021】本発明の他の化合物では、R¹又はR^{1'}は(C₁-C₈)アルキル又はフェニル(CH₂)であり、前記アルキル又はフェニル基は1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって任意に置換される。本発明の他の化合物では、R²は1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって

置換されてもよい(C₁-C₈)アルキル、最も好ましくは、1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって置換されてもよい(C₁-C₈)アルキルである。

【0022】本発明の他の化合物では、R³、R⁴、R⁵及びR⁶の1つ以上は(C₁-C₈)アルキル又はフェニル(CH₂)であり、前記アルキル又はフェニル基は1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって任意に置換される。本発明の他の化合物では、R⁷、R⁸及びR⁹の1つ以上は(C₁-C₈)アルキル又はフェニル(CH₂)であり、前記アルキル又はフェニル基は1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって任意に置換される。

【0023】本発明の他の化合物では、R¹⁰、R¹¹、R^{11'}、R¹²及びR^{12'}の1つ以上は(C₁-C₈)アルキル又はフェニル(CH₂)であり、前記アルキル又はフェニル基は1つ以上のハロ又はトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって任意に置換される。本発明の他の化合物では、1つ以上のA、B及びEが、1つ以上のトリフルオロアルキル基、例えばトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル基によって任意に置換される。総て上述したようなトリフルオロ(C₁-C₈)アルキル置換基に関して、好ましい基はトリフルオロメチルである。

【0024】式(I)化合物はキラル中心を有しうるので、種々なエナンチオマー形で存在する。本発明は式

(I)化合物の総ての光学異性体、互変異性体及び立体異性体、並びにこれらの混合物に関するが、以下でさらに詳述するように、ある一定の異性体構造が好ましい。

【0025】本発明はまた、式(I)化合物の製薬的に受容される酸付加塩にも関する。本発明の上記塩基化合物の製薬的に受容される酸付加塩の製造に用いられる酸は、非毒性酸付加塩を形成する酸、即ち、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモエート[即ち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]塩のような、薬理的に受容されるアニオンを含有する塩を形成する酸である。

【0026】塩基付加塩の形成を可能にする比較的限られた数の化合物に関して、本発明はまた式(I)化合物の塩基付加塩にも関する。本質的に酸性であるような式I化合物の製薬的に受容される塩基塩を製造するための試薬として用いることができる化学的塩基は、このような非毒性塩基塩を形成する塩基である。このような非毒性塩基塩は、非限定的に、例えばアルカリ金属カチオン(例えば、カリウムとナトリウム)及びアルカ

リ土類金属カチオン（例えば、カルシウムとマグネシウム）のような薬理学的に受容されるカチオンに由来する塩、アンモニウム塩又は水溶性アミン付加塩（例えば、N-メチルグルカミン（メグルミン））、並びに低級アルカノールアンモニウム塩及び製薬的に受容される有機アミンの他の塩基塩を包含する。

【0027】本発明は、通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって1個以上の原子が置換されている事実以外は、式（I）に列挙された化合物と同じである同位体標識化合物をも包含する。本発明の化合物中に組み入れることができる同位体の例は、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{36}S 、 ^{18}F 及び ^{67}Zn のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。上記同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、そのプロドラッグ及び前記化合物又は前記プロドラッグの製薬的に受容される塩も本発明の範囲内である。本発明のある一定の同位体標識化合物、例えば ^3H 又は ^{14}C のような放射性同位体が組み込まれた化合物は薬物及び／又は基質の組織分布分析に有用である。トリチウム化、即ち、 ^3H 及び炭素-14、即ち、 ^{14}C 同位体は、それらの製造の容易さ及び検出可能性のために、特に好ましい。さらに、例えばジュウテリウム、即ち、 ^{152}Eu のような重い同位体による置換はより大きい代謝安定性、例えばin vivo半減期の増加又は必要投与量の減少から生じるある一定の治療上の利益を与えることができるので、状況によっては好ましいと考えられる。本発明の式（I）の同位体標識化合物とそのプロドラッグとは一般に、以下のスキーム及び／又は実施例及び調製例に開示した方法を、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いて実施することによって、製造することができる。

【0028】本発明はまた、式（I）による化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、ヒトを含む哺乳動物における成長ホルモン分泌を高めるための薬剤組成物にも関する。本発明はまた、式（I）による化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、哺乳動物におけるガストリン分泌又はグルカゴン分泌を高めるための薬剤組成物にも関する。

【0029】本発明は、ヒトを含めた哺乳動物における成長ホルモン、グルカゴン又はガストリンのレベルの低下を特徴とする疾患を治療するための薬剤組成物であって、このような治療に有効な量の式（I）化合物と製薬的に受容されるキャリアーとを含む前記薬剤組成物にも関する。本発明はまた、ソマトスタチンのsst2型受容体への結合を阻害することによって治療が行われる、ヒトを含めた哺乳動物における疾患の治療用薬剤組成物であって、式（I）による化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む前記薬剤組成物にも関する。

【0030】本発明は、ヒトを含めた哺乳動物における成長ホルモン欠乏を治療する方法に関する。本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物における成長ホルモンのレベルを高めることにも関する、このことは、該哺乳動物中に存在する成長ホルモンの自然レベルが正常範囲内であるにも拘わらず、該哺乳動物にとって有効である。前記方法の実施では、式（I）による化合物と製薬的キャリアーとを含む本発明の薬剤組成物を投与する。

【0031】同様に、本発明の方法はヒトを含めた哺乳動物におけるガストリン分泌又はグルカゴン分泌の上昇を、これが医学的に適当である場合には、生じる。例えば、ガストリンは化学物質、例えばアルコールによる損傷からの胃粘膜の保護に関与する（S. J. Konturek等, *European Journal of Pharmacology*, 278 (3), 203-212頁, 1995）。グルカゴンは、低血糖症の治療に用いられて、 β -1アドレナリン刺激を必要とせずにポジティブな変力性効果及び変時性効果を生じる逆調節性(counter-regulatory)ホルモンである。これはまた、 β 遮断薬、ベラパミル及びイミプラミンの過剰投与(overdose)を補正するために用いることもでき、ショック状態に、心不全のため及びカウンターショック後の不全収縮の治療に補助療法としても用いられる（C. M. Whittle, *Journal of Clinical Pharmacology*, 39 (5), 442-447頁, 1999参照）。

【0032】本発明の好ましい実施例では、成長ホルモン分泌不足の1つ以上の症状、又はそれに伴って生じうる及びそれによって悪化する1つ以上の状態に関してヒトを治療する方法であって、前記状態が薄弱さ、低血糖症、皮膚のしわ、骨格成長の遅滞、免疫機能の低下、器官機能の低下、生殖能障害、骨疾患、AIDS関連症候群(AIDS-related complex)、悪液質、心不全、虚血性心臓疾患、結腸疾患、代謝障害、腎不全、筋ジストロフィー及びTurner症候群から選択される状態であり、上述した薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

【0033】本発明の他の好ましい実施例では、成長とその遂行能力(performance)とを強化するように非ヒト哺乳動物を治療する方法であって、上述した薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法を提供する。成長と遂行能力との強化は、例えば、飼料効率上昇、乳産出量又は生殖力の改良及び痩せの改良(increased leanness)を包含する。

【0034】本発明の非常に好ましい実施例は、成長ホルモン、ガストリン又はグルカゴンの分泌上昇を必要とする、ヒトを含めた哺乳動物における成長ホルモン、ガストリン又はグルカゴンの分泌を持続的な規模で高めることができる方法であって、上述した薬剤組成物の投与量を投与することを含む前記方法を提供する。本発明の

この実施例によると、これらのホルモンの循環濃度（又は局部的に必要とされる濃度）の人為的な変動の生理的に不利な結果を回避することができる。

【0035】本発明の薬剤組成物及び方法を主としてヒト及び非ヒト哺乳動物に対する使用に関して説明するが、本発明が、多くのその態様において、例えば鶏及び七面鳥のような鳥類に関して及び魚類に関してさえも有用に実施されうることを熟練した実施者は直ちに理解するであろう。

【0036】定義

本発明の実施に関連して、下記定義が一般に適用される。本明細書で用いる“治療する”なる用語は、他に指定しない限り、このような用語が適用される障害若しくは状態又はこのような障害若しくは状態の1つ以上の症状を逆転する、軽減する、進行を抑制する、又は予防することを意味する。本明細書で用いる“治療”なる用語は、“治療する”がすぐ上で定義した通りであるときに、治療する行為を意味する。

【0037】本明細書で用いる“アルキル”なる用語は、他に指定しない限り、直鎖、分枝鎖若しくは環式部分又はこれらの組み合わせを有する飽和一価炭化水素ラジカルを包含する。同様に、“アルケニル”及び“アルキニル”なる用語は、少なくとも1つの二重結合又は少なくとも1つの三重結合がそれぞれ存在する、直鎖、分枝鎖又は環式部分を有する炭化水素ラジカルを定義する。このような定義は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基が例えばアルコキシ又はアルキルアミンのような、別の基内に存在する場合にも適用される。

【0038】本明細書で用いる“アルコキシ”なる用語は、“アルキル”が上記で定義した通りであるO-アルキルを包含する。本明細書で用いる“ハロ”なる用語は、他に指定しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを包含する。

【0039】本明細書で用いる“アリール”基は、他に指定しない限り、単環式又は二環式（ C_6 - C_{10} ）芳香族炭化水素化合物からアリール化合物の炭素から水素ラジカルの除去によって誘導される有機ラジカルを包含する。アリール基は任意に1つ以上の置換基によって置換され、各任意の置換基の選択は、他に指定しない限り、いずれの他の任意の置換基の選択からも独立的であり、任意の置換基の数は好ましくは0～3であり、より好ましくは0～2である。置換基の好ましい数が一部は合成の容易さによって決定されることは理解されるであろう。典型的なアリール基はフェニルとナフチルである。

【0040】本明細書で用いる“ヘテロアリール”基は、他に指定しない限り、単環式又は二環式（ C_1 - C_9 ）芳香族複素環化合物から該ヘテロアリール化合物の環原子から水素ラジカルの除去によって誘導される有機ラジカルを包含し、前記環原子は前記化合物中で非荷

電である。ヘテロアリール基は1つ以上の置換基によって任意に置換され、他に指定しない限り、各任意の置換基の選択はいずれの他の任意の置換基の選択からも独立的であり、任意の置換基の数は好ましくは0～3であり、より好ましくは0～2である。置換基の好ましい数が一部は合成の容易さによって決定されることは理解されるであろう。典型的なヘテロアリール基は、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H- [1] ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フトラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニル等を包含する。

【0041】本明細書で用いる“シクロアルキル”基は、他に指定しない限り、単環式（ C_3 - C_{10} ）シクロアルキル化合物から該シクロアルキル化合物の炭素から水素ラジカルの除去によって誘導される有機ラジカルを包含する。シクロアルキル基は1つ以上の置換基によって任意に置換され、他に指定しない限り、各任意の置換基の選択はいずれの他の任意の置換基の選択からも独立的であり、任意の置換基の数は好ましくは0～3であり、より好ましくは0～2である。置換基の好ましい数が一部は合成の容易さによって決定されることは理解されるであろう。典型的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 3-シクロブタジエニル、1, 3-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 4-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、ビシクロ [3, 2, 1] オクタン、ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン、及びこれらのノルボルン-2-エン不飽和形を包含する。

【0042】本発明で用いる“ヘテロシクロアルキル”基は、他に指定しない限り、単環式（ C_3 - C_{10} ）ヘテ

ロシクロアルキル化合物から該ヘテロシクロアルキル化合物の環原子から水素ラジカルの除去によって誘導される有機ラジカルを包含し、前記環原子は前記化合物中で非荷電である。(固定)ヘテロシクロアルキル基は1つ以上の置換基によって任意に置換され、他に指定しない限り、各任意の置換基の選択はいずれの他の任意の置換基の選択からも独立的であり、任意の置換基の数は好ましくは0~3であり、より好ましくは0~2である。置換基の好ましい数が一部は合成の容易さによって決定されることは理解されるであろう。典型的なヘテロシクロアルキル基は、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシニル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジニル-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジニル-3-イル、1, 2-ピラゾリジニル-2-イル、1, 3-ピラゾリジニル-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジニル-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジニル-3-イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジニル-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジニル-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル及びクロマニルを包含する。

【0043】本明細書で定義する、“アリール”基、“ヘテロアリール”基、“シクロアルキル”基及び“ヘテロシクロアルキル”基なる用語に関連して、“任意に置換される”なる用語は、1つ以上の化学的及び製薬的に受容される官能基がそれらに結合しうることを意味する。このような基は薬剤としての本発明の化合物の製造、貯蔵又は使用に有用な性質に寄与する、又は少なくともそれらの薬理学的活性を実質的に否定しない。このような適当な置換基は当業者によって決定されることができる。適当な置換基の具体例は、非限定的に、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アシルオキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $((C_1-C_6)$ アルキル)₂アミノ、 (C_1-C_6) アシルアミノ、シアノ、ニトロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_6) アシルアミノ、シアノ (C_1-C_6) アルキル、トリフルオロメチル (C_1-C_6) アルキル、ニトロ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_3) アルキル(ジフルオロメチレン) (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_6) アシルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アシルアミノ、アミノ (C_1-C_6) アシル、アミノ (C_1-C_6) アシル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アシル、 $((C_1-C_6)$ アルキル)₂アミノ (C_1-C_6) アシル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アシルオキシ

シ (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ピペラジニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アシルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリール (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) ヘテロアリール (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルチオ (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールチオ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールスルフィニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールスルホニル (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル(ジフルオロメチレン)、 (C_1-C_3) アルキル(ジフルオロメチレン) (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アシル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アシル、 $((C_1-C_6)$ アルキル)₂アミノ (C_1-C_6) アシル、 (C_6-C_{10}) アリール、 (C_6-C_9) ヘテロアリール、 (C_6-C_{10}) アリール (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_9) ヘテロアリール (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリール (C_6-C_{10}) アリール、 (C_6-C_{10}) アリール (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アシルオキシ (C_2-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_2-C_6) アルキル、ピペラジニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アシルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリール (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_9) ヘテロアリール (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルチオ (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールチオ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールスルフィニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_6-C_{10}) アリールスルホニル (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル及び $((C_1-C_6)$ アルキル)₂アミノ (C_1-C_6) アルキルを包含する。本発明の他の態様は、このすぐ後の(発明の詳細な説明)の項で述べる。

【0044】(発明の詳細な説明)本発明の実施によると、成長ホルモンを含有する細胞質顆粒構造体の細胞膜との融合とその後のGH放出(分泌)とを誘発する、カ

ルシウムイオンとサイクリック AMP 仲介シグナルの両方を本来妨害するソマトスタチン誘導（及び G タンパク質共役）機構を阻害することによって、細胞（例えば、下垂体前葉の細胞）からの成長ホルモンの分泌は促進される。

【0045】本発明は、成長ホルモン（GH）の不十分なレベル又は、成長ホルモン分泌に通常関連する幾つかの下流生理的効果のいずれかの損傷によって全体的に又は部分的に惹起されうる、老齢者における薄弱さの治療のための有効なアプローチを提供する。GH が成人における結合組織及び筋肉組織の維持に重要であり、筋肉質量の増加をある程度助成しうるのが一般に認められている。したがって、成長ホルモンを用いて、成長ホルモンのレベル自体が例えば筋肉及び結合組織の弱さ又は摩損の原因でない場合にさえも、老齢患者を援助することができる。本発明の実施は、例えば小児のような他の患者にも、成長ホルモンの分泌が不十分であるが増強を受けることが実証されうるときに、有利である。GH 分泌とその結果の GH 活性との欠乏は幾つかの形で (in several ways) 起こりうる。例えば、GH をコードする遺伝子配列が核に異常なレベルで発現される可能性がある、結果として生じる RNA 転写体若しくは新生ポリペプチドのプロセッシングが不完全になる可能性がある、又は細胞質 GH 貯蔵顆粒と細胞膜との融合（その結果としての GH 放出を伴う）が不完全になる可能性がある。さらに、患者は、低い生物学的活性を有する突然変異タンパク質をコードする GH 遺伝子の対立遺伝子を有する可能性がある。或いは、GHRH の根元的な欠乏、又は GHRH 受容体の欠陥、又は GHRP 受容体の欠陥若しくはその内因性リガンドの欠乏、又はそれぞれのシグナリング機構の欠陥が存在しうる。さらに、過剰なソマトスタチンが存在しうる。総てのこのような場合に、結果として生じる生理的欠乏症 (physiological deficiency) は本発明の薬剤組成物の投与によって治療することができる。

【0046】本発明の他の態様では、例えば家畜のような非ヒト哺乳動物の遂行能力及び成長能力は、本明細書に開示する化合物の適当な投与によって強化される。さらに、コンパニオン動物、特に老齢のコンパニオン動物も本発明の化合物の投与に基づいて利益を得る。

【0047】本発明の化合物は細胞の細胞質貯蔵顆粒からの成熟成長ホルモンの放出を間接的に促進させるように作用するが、このような分泌を直接強化することができ、さらに細胞核における GH コード化 DNA の発現の強化によって成長ホルモンの産生を間接的に強化しうる、他の治療用物質が知られている。これに関して、細胞質貯蔵顆粒から GH を放出するように作用する、成長ホルモン放出ペプチド（GHRP）と成長ホルモン放出ホルモンの両方（成長ホルモン放出因子、GHRH/GRF としても知られる）が挙げられている。このような

顆粒からの GH 放出は細胞中の他の GH タンパク質産生を誘発するシグナルとして意味付けられているので、GH レベルを“プッシュプル (push-pull)”アプローチを用いて患者において適当に維持することができることが期待される。

【0048】したがって、本発明の他の好ましい実施例は、本発明のソマトスタチン-アンタゴニスト化合物と GHRP 若しくは GHRH、又は同様な効果の他の物質との同時投与を提供する。GHRP（又は GHRH）のみによる医学的治療は下記の典型的な刊行物に述べられている：M. Thorner 等, *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 81 (3), 1189-1196 頁, 1996; S. G. Cella 等, *Peptides*, 16 (1), 81-86 頁, 1995; M. A. Bach 等, *Journal Of The American Geriatrics Society*, 44 (9), S10, 1996; 及び J. A. Alois 等, *Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 79 (4), 943-949 頁, 1994。

【0049】最後に、成長ホルモンは非常に不安定であり、体内でのその半減期は非常に短いので、成長ホルモン自体を直接投与するための、成長ホルモンの循環レベルの大幅な変動を回避するような、安全な投与プログラムを作成することは困難である。成長ホルモンを直接投与するための現在の持続放出テクノロジーに改良を加えることができる。これに関して、本発明の実施は、GH レベルを間接的にのみ高めることによって、ホルモン放出プロファイルを少なくとも部分的に身体自体の調節フィードバック系の制御下に留めて、循環 GH のレベルの変動を一定期間にわたって弱めるので、臨床医にとって特に価値がある。

【0050】本発明の好ましい実施では、化合物は sst2 受容体に対して、他の受容体亜型、例えば sst1、sst3、sst4 及び sst5 に比べて選択性を示す。この選択性は、成長ホルモン分泌がアップレギュレートされている間に他の分子の生物学的又は生化学的経路が不利に影響される機会を最小にする。最も好ましくは、sst2 型受容体に対する化合物のアフィニティは他の sst 亜型の受容体に対するよりも少なくとも約 10 倍大きくあるべきである。

【0051】本発明の化合物が、sst 型受容体における相互作用に関連しない機構を含めて、2 つ以上の機構によって作用しうることに注目すべきであり、本明細書に特に挙げない他の疾患状態の治療における使用を含めて、本発明の実施における本発明の化合物の有用性は、本明細書に述べる特定の理論のいずれによっても又は当業者によって一般的に認められているような理論によっても限定されない。

【0052】さらに、本発明の化合物はsst2以外のsst型受容体と有利に相互作用することができ、sst2又は他のsst型受容体においてアンタゴニストではなくソマトスタチンアゴニストとして作用することによって治療的利益を与えることができる。種々な種類のソマトスタチンアゴニストが当該技術分野において周知であり、アゴニストとして、アンタゴニストとして又は生理的環境に依存していずれかとして作用する本発明の化合物の能力は、当該技術分野において知られている及び／又は以下に記載するアッセイから予測することができる。例えば、サイクリックAMPの測定、成長ホルモン放出、マイクロフィジオメトリ応答(microphysiometry response)、細胞増殖又はタンパク質キナーゼ活性は、培養された下垂体細胞、細胞系又は、ソマトスタチン受容体を発現する神経芽細胞のような他の細胞、及びトランスフェクトされた酵母細胞を含めた、組換えソマトスタチン受容体によってトランスフェクトされた細胞において測定することができる(Y. C. Patel等, Biochemical & Biophysical Research Communications, 198 (2), 605-612頁, 1994; M. G. Cattaneo等, FEBS Letters, 397 (2-3), 164-168頁, 1996; J. A. Koenig等, British Journal of Pharmacology, 120 (1), 45-51頁, 1997; D. Djordjijevic等, Endocrinology, 139 (5), 2272-2277頁, 1998; W. R. Baumbach等, Molecular Pharmacology, 54 (5), 864-73頁, 1998)。

【0053】一般に、ソマトスタチン又はそのアゴニストは阻害活性を示すので、刺激(例えばサイクリックAMPに対するフォルスコリン)を最初に与えて、ソマトスタチンの阻害効果を観察する。アンタゴニストはソマトスタチンのこの阻害効果に反対する。

【0054】ソマトスタチンアゴニストは糖尿病の治療の有用な治療薬として認められている、例えば、H. Grenback等, Prog. Basic Clin. Pharmacol. (Basel), 10, 103-128頁, 1996参照。ソマトスタチンアゴニストはまた、例えば、糖尿病性網膜症、先端巨大症、慢性関節リウマチ、ニューロパシー疼痛及び内臓疼痛、刺激反応性(irritable)腸症候群、クローン病の治療の有用な治療薬としても認められており(WO98/44922参照)、癌に関連した細胞増殖の阻害に及び血管形成後の再狭窄の防止に有用である。

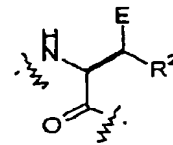
【0055】さらに、sst2受容体にアフィニティを有する化合物が例えばmcr4及びMCHのような受容体にもアフィニティを有することが判明している。sst2受容体とMCH受容体とは>50%相同性でもあ

る。したがって、本発明の化合物はこのような他の受容体によって仲介される医学的狀態を治療するためにも用いることができる。

【0056】上述したように、本発明の化合物は、式I化合物の総ての配座異性体(二重結合を含むか否かに拘わらず、例えば、シス及びトランス異性体)、互変異性体及び総ての光学異性体(例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー)、並びに総てのこのような異性体のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物及び他の混合物を包含する。本発明の化合物の設計に関して、配座異性と光学異性とを含む特定の特徴は注目に値する。

【0057】式(I)化合物の以下の構造(below structure)では、そのZ基が下記立体特異性:

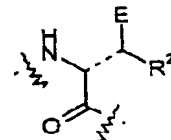
【化23】



20 有することが好ましい。したがって、Z基は好ましくは、L-トリプトファン、L-ヒスチジニル、L-3-メチルヒスチジニル、L-フェニルアラニル、L-ジフェニルアラニル、L-3-フルオロフェニルアラニル、L-2-フルオロフェニルアラニル、L-4-フルオロフェニルアラニル、及びL-チロシニルから成る群から選択されるL-アミノ酸を定義し、最も好ましくはL-トリプトファンである。

【0058】基Zが下記立体特異性:

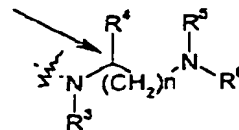
【化24】



[式中、Z基はD-アミノ酸を定義する]を有することはあまり好ましくない(less preferred);しかし、この場合に、D-トリプトファニルの使用は非常に好ましい。

40 【0059】式(I)化合物の以下の構成成分では、そのW基が指定位置(アミノ酸のα-炭素に相当する)において、L-アミノ酸又は同じ絶対立体特異性を有する他の構造が定義されるように、立体特異性を有することが好ましい。

【化25】



50 【0060】好ましい実施態様では、W基はL-リシン基若しくはその(C1-C8)アルキルエステル、又はL

ーアルギニン基若しくはその (C_1-C_6) アルキルエステルを定義し、非常に好ましい実施例では、L-リシンの (C_1-C_6) アルキルエステルを定義する。さらに、W基はL-ジアミノピメリン酸基、L-カナバニン基、L-オルニチン基、L-2, 4-ジアミノ酪酸基、L-5-ヒドロキシリシン基、L-エプシロン-N-メチルリシン基、L-ヒスチジン基又はL-3-メチルヒスチジン基を定義することができる。

【0061】さらに、Trp誘導体 (L又はRのいずれにしても) が“Z”成分を与えるように用いられるときに、L-リシンが“W”成分を与えるように選択されることが好ましい。Phe (又はその誘導体、例えば2-フルオロフェニルアラニル、3-フルオロフェニルアラニル、4-フルオロフェニルアラニル又はジフェニルアラニル) が“Z”成分を与えるように用いられるときに、L-アルギニンが“W”成分を与えるように選択されることが好ましい。この場合に、Phe又はその誘導体内に与えられる立体化学は、可能な場合に、L-アミノ酸の立体化学に相当すべきである。

【0062】さらに、本発明の化合物の多くの基は任意に置換されることができる。上述したように、このような置換基は薬剤としての本発明の化合物の製造、貯蔵又は使用に有用な性質に寄与する、又は少なくともそれらの薬理学的活性を実質的に否定しない。任意の置換基の選択が当該技術分野において認められた原理によってさらに支配される、及び/又は本明細書に述べるアッセイの使用によって実証されることができるとは理解されるであろう。

【0063】製薬的製剤

本来塩基性である本発明の化合物は種々な無機酸及び有機酸によって非常に多様な異なる塩を形成することができる。このような塩は動物に投与するためには製薬的に受容されなければならないが、最初に反応混合物から本発明の化合物を製薬的に受容されない塩として単離して、次に後者をアルカリ性試薬による処理によって遊離塩基化合物に単純に再転化させて、その後後者の遊離塩基を製薬的に受容される酸付加塩に転化させることが実際しばしば望ましい。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、例えば塩基化合物を水性溶媒媒質中で又は例えばメタノール若しくはエタノールのような適当な有機溶媒中で選択された鉱酸又は有機酸の実質的な等量によって処理することによって容易に製造される。溶媒を細心に蒸発させると、所望の固体塩が容易に得られる。有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、この溶液に適当な鉱酸又は有機酸を加えることによって、所望の酸塩を沈殿させることもできる。

【0064】本来酸性である本発明の化合物は種々な薬理学的に受容されるカチオンによって塩基塩を形成することができる。このような塩の例はアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩及びカリウム塩

を包含する。これらの塩は総て慣用的な方法によって製造される。本発明の製薬的に受容される塩基塩の製造に試薬として用いられる化学的塩基は、本発明の酸性化合物と非毒性塩基塩を形成するような塩基である。このような非毒性塩基塩は、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のような、薬理学的に受容されるカチオンに由来する塩を包含する。これらの塩は対応する酸性化合物を所望の薬理学的に受容されるカチオンを含有する水溶液によって処理し、得られた溶液を次に、好ましくは減圧下で蒸発乾燥させることによって、容易に製造することができる。或いは、酸性化合物と所望のアルカリ金属アルコキシドとの低級アルカノール溶液と一緒に混合し、得られた溶液を前記と同じやり方で蒸発乾燥させることによって、これらの塩を製造することができる。いずれの場合にも、反応の完全さと所望の最終生成物の最大収率とを保証するために、試薬の化学量論量を用いることが好ましい。

【0065】本発明の好ましい例では、本発明の化合物を、付加的な成長ホルモン又はその先駆体ポリペプチドの産生及び細胞内貯蔵とGHの放出とを直接的又は間接的に促進する、付加的な製薬的に活性な物質と共に製剤化することができる。このような付加的な物質は成長ホルモン放出ペプチド (GHRP)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP)、ドーパミン作動性アゴニスト (例えば、プロモクリプチン)、 β -アドレナリン作動性アゴニスト (例えば、イソプロテレノール) 及び α -1-アドレナリン作動性アゴニスト (例えば、メトキサミン) を包含する。背景の情報に関しては、E. O. Soyoola等, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 207 (1), 26-33頁, 1994; V. Locatelli等, *Pediatric Research*, 36 (2), 169-74頁, 1994; 及びB. Velkeniers等, *Journal of Endocrinology*, 143 (1), 1-11頁, 1994を参照のこと。

【0066】同等に (equivalently)、付加的な製薬的に活性な物質を別の製剤として提供して、これを同時投与するか、又は治療の過程におけるいずれかの他の時点 (単数又は複数) で投与することができる。

【0067】本発明はまた、式I化合物のプロドラッグを含有する薬剤組成物も包含する。本発明はまた、ソマトスタチンのレベルを減ずることによって治療又は予防することができる障害の治療又は予防方法であって、式I化合物のプロドラッグを投与することを含む前記方法を包含する。遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ又はカルボキシル基を有する式I化合物は、プロドラッグに転化することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基又は

2 個以上 (例えば、2、3 又は 4 個) のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式 I 化合物の遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ又はカルボキシル基にペプチド結合を介して共有結合する化合物を包含する。アミノ酸残基は一般的に 3 文字記号によって表示される 20 天然生成アミノ酸を包含し、さらに 4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン (demosine)、イソデスモシン (isodemossine)、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンをも包含する。プロドラッグはさらに、カーボネート、カルバメート、アミド及びアルキルエステルが式 I の上記置換基にカルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して共有結合している化合物も包含する。

【0068】本発明の化合物を特定の疾患の治療に用いる場合に、本発明の化合物を該疾患に用いられる又は同時に起こりうる他の、代謝に関連する若しくは関連しない疾患状態に用いられる種々な既存の治療薬と組み合わせることができることも、当業者は理解するであろう。上述したように、付加的な製薬的に活性な物質を別の製剤として提供して、これを同時投与するか、又は治療の過程におけるいずれかの他の時点 (単数又は複数) で投与することができる。

【0069】本発明の化合物を、成長ホルモン欠乏症の治療のための上記成長ホルモン分泌促進物質のような、既存の治療薬と組み合わせることもできる。成長ホルモン欠乏症の治療のために、本発明の化合物を例えば、Genentech と実施権者 (Neutropin、Genotropin 及び Protropin)、Bio-Technology General と実施権者 (Zomacton、Growject、Elvetium 及び Scitropin)、Novo Nordisk (Norditropin)、LG Chem (Eutropin)、Ares Serono (Sazizen 及び Serostim)、Eli Lilly Co (Humatrope)、Monsanto (ウシ成長ホルモンの Posilac ブランド)、及び Alparma (ブタ成長ホルモンの Reporcin ブランド) によって販売される組換え成長ホルモンのような作用剤と組み合わせることができる。

【0070】本発明の化合物を例えば Serono Laboratories Inc. からの Geref (セルモレリン、GHRH) のような既存治療薬と組み合わせることもできる。本発明の化合物を既存治療薬、例えばタンパク質同化ステロイド、例えばアンドロソオキサゾールアンドロスタノロン (DHT、ジヒドロテストステロン、Stanolone、Anabolex、Andractrim)、ボランジオール、ボラステロン、ボラジン、ボルデノン (Equipoise)、カルステロン、クロステボール (clostebol) (ク

ロルテストステロン、Steranabol、Alfa Trofodermin、Dermanabol、Trofodermin、Trofoseptine)、ダナゾール (Cyclomen、Danocrine)、デヒドロクロルメチルテストステロン (ツリナボル (turinabol)、経口ツリナボル (Oral-turinabol))、ドロスタノロン (ドロモスタノロン、Drolban、Masterid、Masteril、Masteron、Metormon、Premastriol)、エストラジオール、エチルエストレノール、フルオキシメステロン (Halotestin、Oral-Testeryl、Android-F)、フォルメボロン、フラザボル (furazabol) (Miotolon)、メスタノロン、メステロロン (Mesterolone) (Proviron、Pluriviron)、メタンジエノン (メタンドロステノロン、Metaboline)、メタンドリオール、メテノロン (Primobolan)、メチルテストステロン (Methandren、メチルテストステロンを含む Premarin、Android、Oreton、Testred、Methyltestosterone 錠剤、Geri-Bons、Geri-tabs、Dermonal)、ミボレロン (Cheque)、ナンドロロン (Deca-Durabolin、Durabolin、Nandrabolin、Anabolin、Androlone、Hybolic、Nandrobolic)、ノルクロステボル、ノルエタンドロロン (Nilevar)、オキサボロン、オキサンドロロン (Anavar)、オキシメステロン (Oranabol)、オキシメトロン (Anapolon 50、Androyd、Anadrol、Anasteron、Dynasten、Oxitosona、Plenastiril、Synasteron、Zenalosyn)、ペンメステロール、プラステロン、キンボロン、スタノゾロール (Winstrol、Winstrol-V、Stromba、Strombaject)、ステンボロン、テストステロン (Malogen、Delatesteryl、Malogen、Neo-pause、PMS-testosterone Enanthate、Andriol、Duogex、Neo-Pause、Climacteron、Orchisterone-P、Oreton、Anadiol、Anatest、Testos-100、Heifer-aid、Synovex-H)、チボロン、トレンボロン (Parabolan、Finaject) 又はゼラノール (zeranol) と組み合わせることもできる。

【0071】本発明の化合物は例えば、Fujisawa からの Somazon (メカセルミン (mecasermin)、組換えインスリン様成長因子 I) のような既存治療薬と組み合わせることもできる。骨粗しょう症を有す

る高齢患者の治療のために、本発明の化合物と組み合わせて用いられる適当な作用剤は、標準的非ステロイド系抗炎症薬（以下では、NSAID's）例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類、例えばナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン及びイブプロフェン、フェナメート類、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラズロン類、例えばフェニルブタゾン、サリチレート類、例えばアスピリン、COX-2阻害剤類、例えばセレコキシブ及びロフェコキシブ、鎮痛薬類及び関節内療法剤(intraarticular therapies)、例えばコルチコステロイド類及びヒアルロン酸類、例えばヒアルガン及びシンビスクを包含する。

【0072】本発明の化合物は、骨粗しょう症薬、例えばラソフォキシフェン(lasofosifene)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン又はフォゾマックス(fosomax)と、免疫抑制薬、例えばFK-506及びラパマイシンと組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、免疫機能低下の治療のために免疫刺激薬と組み合わせて用いることもできる。

【0073】本発明の化合物は、不妊症の治療のために、受精能作用剤(fertility agent)、例えばヒト閉経期性腺刺激ホルモン、絨毛性性腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、ナファレリン、トリプトレリン、セトロレリックス及びガニレリックスと組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、AIDS関連症候群の治療のために、AIDS療法剤と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、悪液質の治療のために、例えばインフリキシマブ(infliximab) (TNFモノクローナル抗体) 又はエタネルセプト(etanercept) (可溶性THF受容体) のような抗腫瘍壊死因子剤と組み合わせて用いることもできる。

【0074】本発明の化合物は、心臓疾患の治療のために、カリウムチャンネル遮断薬、 β -遮断薬、抗凝血薬又は血管拡張薬と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物は、腎不全の治療のために、アンギオテンシンII (ATI) アンタゴニスト又はエリスロポエチンと組み合わせて用いることもできる。

【0075】家畜への投与に関しては、本発明の化合物を、例えば抗生物質（例えば、モネンシン、ラサロシド、サリノマイシン、セムデュラマイシン(semduramicin)、ナラシン、マデュラマイシン(maduramicin)、ヴィルギニアマイシン(virginiamycin)、ポリミキシン、エフロトマイシン、アボパルシン、リンコマイシン、バシトラシン、バムベルマイシン、ノボピオシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ストレプトマイシン、チロシン、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、カルバドックス、オラキンドックス、ナオマイシン、モエノマイシン、アビラマイシン及びフラボホスホリポール(flavoph

ospholipol))、再分割剤(repartitioning agent)、 β -アゴニスト（例えば、ElancoからのPaylean、ラクトパミン）、さらに、アミテロール、バムブテロール、ビトルテロール(bitolterol)、プロキサテロール、ブフェニン、カルブテロール、シマテロール、クレンブテロール、クロルブレナリン、コルテロール、デノパミン、ジオキセテドリン、ジオキシフェドリン、ドブタミン、ドベキサミン、ドキサミノール、エタンテロール、フェノテロール、フレロブテロール、フォルモテロール(formoterol)、ヘキソブレナリン、イブテロール、イモキシテロール、イソエタリン、イソクサスプリン(isoxsuprine)、レビスプレナリン(levisoprenaline)、マブテロール、メスプリン、メタテロール、メトキシフェナミン、ナルデテロール、オルシブレナリン、ピクメテロール、ピルブテロール、プレナルテロール、プロカテロール、プロトキロール、キンブレナリン、リミテロール、リトドリン、サルブタモール(salbutamol)、サルメテロール、テルブタリン、トレトキノール、ツロブテロール、キサモテロール及びジルパテロールのような、飼料添加剤と組み合わせて用いることもできる。

【0076】本発明の組成物を1種類以上の製薬的に受容されるキャリアーを用いて慣用的な方法で製剤化することができる。したがって、本発明の活性化合物を経口投与、頬側投与、鼻内投与、非経口（例えば、静脈内、筋肉内又は皮下）投与若しくは直腸投与のために、又は吸入若しくはガス注入法による投与に適した形で製剤化することができる。本発明の活性化合物は持続投与のために製剤化することもできる。

【0077】経口投与のために、薬剤組成物は、例えば結合剤（例えば、予備ゼラチン化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース若しくはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク若しくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉若しくは澱粉グリコール酸エステルナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような、製薬的に受容される賦形剤を用いて慣用的な手段によって製造される、例えば、錠剤、チュワブル錠剤又はカプセルの形態をとることができる。錠剤は当該技術分野において周知の方法によってコーティングすることができる。経口投与用液体製剤は、例えば溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとることができる、又は液体製剤は、使用前に水又は他の適当なビヒクルによって構成するための乾燥製品として提供されることもできる。このような液体製剤は例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース若しくは水素化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン若しくはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、扁桃油、油性エステル若しくはエチルアルコール）；及び保存剤（例えば、メチル若しくはプロピル

p-ヒドロキシベンゾエート若しくはソルビン酸)のよう、製薬的に受容される添加剤を用いて慣用的な手段によって製造することができる。

【0078】 類側投与のためには、組成物は慣用的な方法で製剤化される錠剤若しくは菱形剤の形態をとることができる、又は組成物はペットフード若しくは動物飼料とブレンドされる形態、又は動物飼料とブレンドするためのプレミックスとしての形態をとることができる。

【0079】 本発明の活性化合物は、慣用的なカテーテル法(catheterization technique)又は注入の使用を含めた、注射による非経口投与のために製剤化することができる。注射用製剤は、単位投与形で、例えば、保存剤を加えた、アンプル入り又は多重投与量容器入りで提供されることができる。組成物は油性若しくは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液若しくはエマルジョンの形態をとることができ、例えば懸濁化剤、安定剤及び／又は分散剤のような製剤化用剤(formulating agent)を含有することができる。或いは、有効成分は、使用前に例えば発熱物質を含まない無菌水のような適当なビヒクルによって再構成するための粉末形であることができる。

【0080】 本発明の活性化合物は、例えばカカオ脂又は他のグリセリドのような慣用的座薬基剤を含有する、例えば座薬又は停留洗腸のような直腸用組成物に製剤化することもできる。鼻内投与又は吸入による投与のためには、本発明の活性化合物は、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスのような、適当な噴射剤を用いて、患者によって圧搾される若しくはポンピングされる(pumped)ポンプスプレー容器から溶液若しくは懸濁液として、又は加圧容器若しくはネブライザーからエアロゾルスプレー形(aerosol spray presentation)として便利に投与される。加圧されるエアロゾルの場合には、計量された量を投与するために弁を備えることによって、投与単位(dosage unit)を決定することができる。加圧容器又はネブライザーは活性化合物の溶液又は懸濁液を含有することができる。吸入器又は注入器に用いるためのカプセル又はカートリッジ(例えばゼラチンから製造)は、本発明の化合物と、例えばラクトース又は澱粉のような、適当な粉末基剤との粉末ミックスを含有するように製剤化することができる。

【0081】 平均的な成人に対する経口、非経口又は類側投与のための本発明の活性化合物の提案される用量

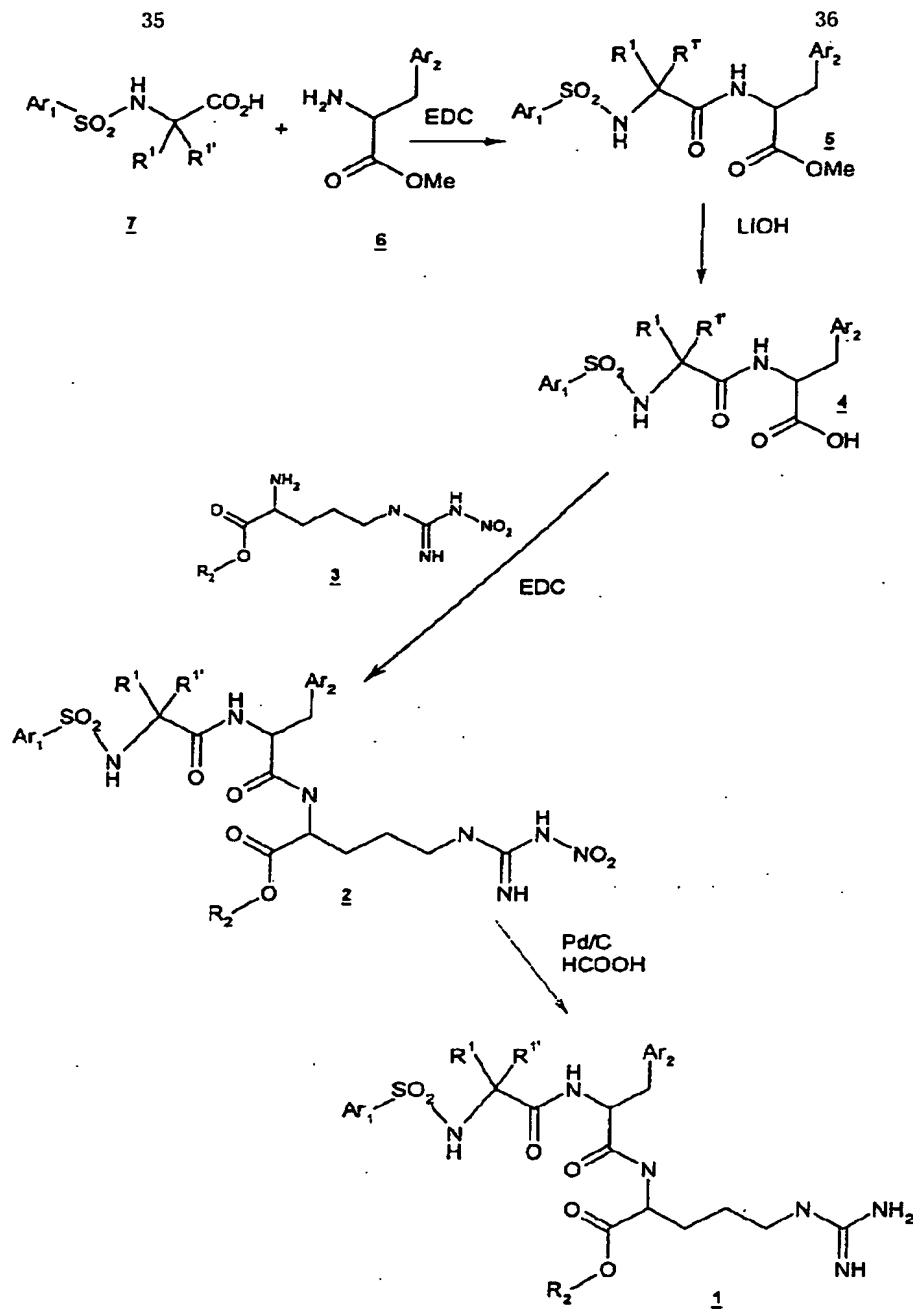
は、単位投与量当り有効成分0.1~100mgであり、これを例えば1日に1~4回投与することができる。平均的な成人における上述した状態の治療のためのエアロゾル製剤は、エアロゾルの各計量(metered dose)又は“パフ”が20 μ g~1000 μ gの本発明の化合物を含有するように、配置されることが好ましい。エアロゾルによる総1日量は0.1mg~100mgの範囲内である。投与は1日に数回、例えば2、3、4又は8回であることができ、各回に例えば1、2又は3単位投与量(dose)を与える。

【0082】 注射される用量は、約1回/月から約1~4回/日まで、各回0.01~1mg/kg(有効成分)の投与量で投与されることが好ましく、例えば筋肉内、静脈内、又は皮下に投与されることができる。十分に理解されるように、正確な投与量と、その投与の方法及びタイミングは当業者によって決定することができ、治療用化合物の活性、その製剤の性質、ターゲット組織の性質及び位置並びに、特定の患者に存在するときの疾患状態の特質(particulars)を含めた非常に多くの要因に依存する。さらに、本発明の化合物を付加的な製薬的活性物質と共に患者に投与する場合に、活性剤の総てを投与するために1種類以上の薬剤組成物を用いることができ、製薬又は医学分野に熟練した人々が判断して、これらを同時に又は異なる時点で投与することができる。

【0083】 次の反応スキームは本発明の化合物の製造を説明する。反応物のある一定の官能基(functionalities)は生成物が形成されるときに修飾されるので、スキーム中の文字によって表される基(R基等)が式(I)化合物自体の同様に定義された成分基に必ずしも相当するとは限らない。したがって、スキームの説明を容易にするために、以下で述べるR¹とR^{1'}は、本明細書を通して式(I)化合物の定義に用いられるR¹とR^{1'}に相当するが、Ar₁、Ar₂、Ar₃及びR₂は、検査時に容易に明らかになるように、他所で定義される構造とオーバーラップする構造を表す。例えば、Ar₁、Ar₂及びAr₃は“A”に相当せず、むしろ本明細書で定義される任意の(C₆~C₁₀)アリール又は(C₁~C₉)ヘテロアリール基を表す。R₂は典型的に、第1級、第2級又は第3級のいずれであつても、アルキル基を表すが、アリール又はベンジルであることもできる。

【0084】 スキームI

【化26】



【0085】（一般反応条件）一般的に述べると、本発明の化合物は一連の“縮合”反応によって製造され、これらの反応においてある一定の反応基は適当に保護され、縮合のシーケンス(sequence)は制御される。スキーム I と II は、成分物質が2つ以上のシーケンスでカップリングされうることを実証する。スキーム I に関して、L-アルギニン部分を包含する式1化合物は、式2化合物から、炭素付きパラジウムの存在下で還元剤としてギ酸を用いる還元反応によってグアニジン保護ニトロ基の除去によって製造することができる。典型的な方法では、反応混合物を窒素下で一晩攪拌し、濾過し、次に溶媒を減圧下で除去する。次に、回収された物質にジエ

チルエーテルを加えて摩砕し、これを高真空下で一晩乾燥させて、最終生成物を得ることができる。ニトロは好ましい保護基であるが、Bocも用いることができ、この場合には脱保護のための適当な反応条件はトリフルオロ酢酸又は塩酸と共に攪拌することである。

【0086】再びスキーム I を参照すると、例えば1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジミド塩酸塩、ヒドロキシベンゾトリアゾール及びジメチルアミノピリジンの存在下での式3と4の化合物の縮合によって、式2化合物を製造することができる。次に、反応混合物を10%塩酸水溶液によって数回、続いて50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和ブラインによって

40

50

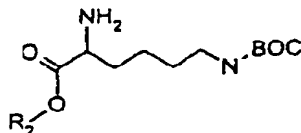
連続的に洗浄することができる。得られる生成物 2 を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させることができる。

【0087】本発明の好ましい実施例では、式 3 と 4 の化合物はアミノ酸部分を包含し、これらの部分は最終生成物に、ソマトスタチン類似体としてのそれらの活性に一致して、ペプチド様構造を与える。化合物 3 は、例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン又はオルニチン残基を含む、幾つかの適当に保護されたアミノ酸の 1 つを表すことができ、そのカルボキシル基は例えば適当なアルキル基 (R_2) によって保護される。本明細書において“W”基として定義される、生成物化合物の小領域(sub region)における立体特異性は、関係するアミノ酸の立体特異性によって決定される。本発明の実施においては、L-アミノ酸に相当する立体特異性が好ましい。

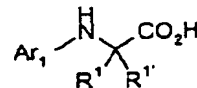
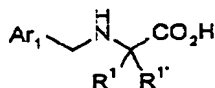
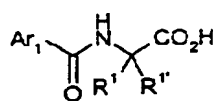
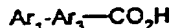
【0088】Trp 誘導体 (L 又は R のいずれであっても) を用いて“Z”成分を与える場合には、“W”成分をあたえるために L-リシンを選択することが好ましいことに注目すること。Phe (又は例えば 3-フルオロフェニルアラニル-又はジフェニルアラニル-のよう
な、その誘導体) を用いて“Z”成分を与える場合には、“W”成分をあたえるために L-アルギニンを選択することが好ましい。この場合には、Phe 又はその誘導体内に与えられる立体化学は、可能ならば、L-アミノ酸の立体化学に相当すべきである。

【0089】工程 2→1 において生じる脱保護は異なる作用剤、例えば TFA によっても達成することができる、又は化合物 3 によって与えられるアミノ酸部分に依存して、異なる脱保護方法を用いることができる。例えばアミノ酸部分がリシン又はリシン様構造である場合には、化合物 3 を Boc 誘導体として形成して、

【化 27】



その後のカップリングと、続いての HCl 中での加水分解



式中、 Ar_1 (又は Ar_3) は任意の (C_6-C_{10}) アリール基又は (C_1-C_6) ヘテロアリール基であり、結果として生じる反応物の合成は当業者に明らかであろう。例えば、上記構造は対応アミノ酸から製造することができる。

【0093】上述したように、本明細書の一般的反応ス

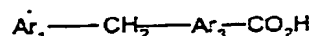
解によって、アルキルアミン側鎖の保護を達成することができる。化合物 4 は化合物 5 から、アルカリ性条件下での加水分解によって、最も好ましくはメタノール/水中で LiOH を用いて、容易に製造される。

【0090】化合物 5 は、化合物 6 と 7 との間にアミド結合を形成する反応によって製造される。化合物 5 が最終生成物 1 の Z 小領域を与え、その立体特異性の原因であることが見られる。この場合の基 Ar_2 は本明細書で定義するような任意の (C_6-C_{10}) アリール基又は (C_1-C_6) ヘテロアリール基でありうるが、 Ar_2 が Z 小領域にアミノ酸部分、例えばトリプトファン、ヒスチジニル、フェニルアラニル又はチロシニル基を生じさせることが、この場合にも、好ましい。本発明の実施では、L-アミノ酸に相当する立体特異性が好ましいが、D-トリプトファニルの使用も好ましい。

【0091】この場合に必要に応じて化合物 6 と 7 とを反応させるために、認められた非常に多くの方法を用いることができる。例えば、化合物 6 のアルキルエステルを式 7 化合物と、トリエチルアミン/塩化メチレン中で例えばジシクロヘキシルカルボジイミドのような脱水剤と共に、より好ましくは塩化メチレン中で、ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン及び 1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と共に一晩攪拌しながら、反応させることができる。次に、この溶液を十分な回数の 10% 塩酸と、50% 飽和炭酸水素ナトリウムと、飽和ブラインとによって連続的に洗浄することができる。次に、例えば、生成物を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去することができる。

【0092】基 R^1 、 R^1 及び Ar_1 (並びにこれらを生じる反応物) が生成物の本発明の化合物の総てを可能にするように選択されることは理解されるであろう。これに関して、下記構造は本発明の実施において化合物 7 の代わりに用いることができる構造の代表的なものであり、式 (I) 化合物中の部分 [A-G] がこのように定義される。

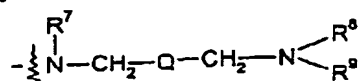
【化 28】



キームは一連の“縮合”を含むので、例示した反応を異なるシーケンスで行うことができるか、又は同等な反応工程を代わりに用いることができることは理解されるであろう。スキーム I I はこのような付加的な可能性の 1 つであり、その使用の例示は以下の番号を付けた実施例に見出される。

【0094】スキーム I I I (a) と I I I (b) は一般構造 A-G-Z-W 中の基 “W” へのアプローチを与える、この場合、W は代替え (b) である：

【化 29】



式中、Q は (C₆-C₁₀) アリール、(C₁-C₉) ヘテロアリール、(C₃-C₁₀) シクロアルキル及び (C₃-C₁₀) ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され； R⁷、R⁸ 及び R⁹ はそれぞれ独立的に、H、(C₁-C₈) アルキル-及びフェニル (CH₂)-から選択され、この場合前記アルキルとフェニル基は置換されてもよい。

【0095】スキーム I I I (a) と I I I (b) は、R⁷、R⁸ 及び R⁹ の各々が H であり、Q が例えばシクロヘキサン又はピリジンのいずれかである成分 W の典型的な合成の概要を示す。非常に多くの同等のスキームが実施者に利用可能である。

【0096】最初にスキーム I を参照すると、スキーム I I I (a) の生成物 14 と、同様な化合物とは式 3 の化合物に置き換わることができるので、化合物 2 と同様な化合物は式 4 の化合物から製造される。次に、式 1 の化合物と同様な化合物は式 2 の化合物と同様な化合物から、酸性条件下で保護 BOC 基を除去することによって製造される。

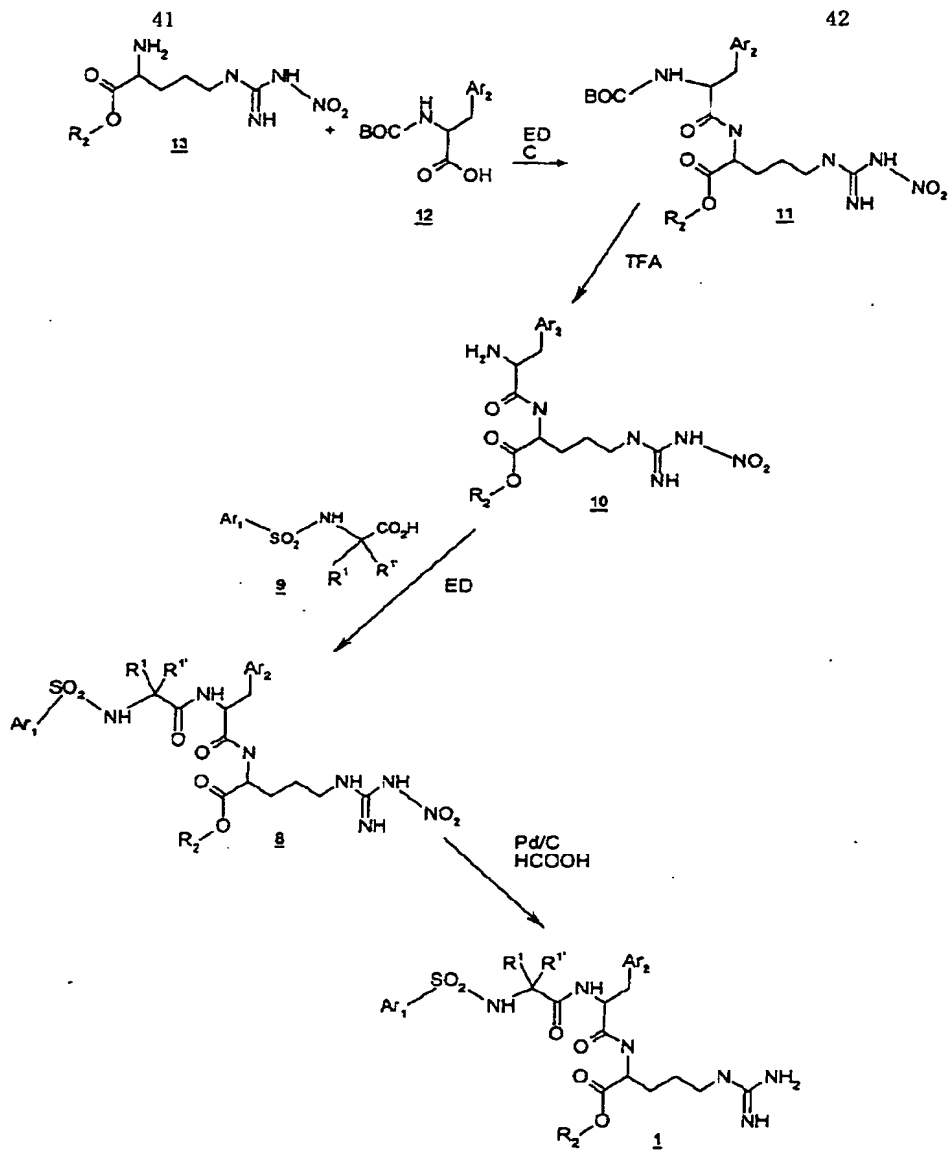
【0097】スキーム I I I (a) を参照すると、式 14 化合物は式 15 化合物から、適当な条件下での水素に

よる還元によって製造することができる。式 15 化合物は式 16 化合物から、Na N₃ を用いて、化合物 16 のメシレートエステル (mesylate ester) を置換させる反応によって製造することができる。化合物 16 は化合物 17 から、例えば、0℃のトリエチルアミン/ジクロロメタン中での塩基性条件下でメシル (メタンスルホン) クロリドを用いて良好な収率で製造することができる。化合物 17 は化合物 18 から、そのカルボキシル基における B H₃ を用いた還元によって製造することができる。スキーム I I I (a) に示した立体特異性を有する化合物 18 はラセミ化合物 20 から、立体特異性 α-メチルベンジルアミンによるキラル分割と、その後の例えば結晶化のような選択的精製とによって製造される。化合物 20 は対応する芳香族化合物 21 から、例えば適当な条件下での水素による還元によって製造することができる。次に、化合物 21 は対応する (保護されない) 化合物 22 から、標準条件下での BOC 無水物との反応によって製造される。最後に、化合物 22 は入手可能な出発物質 23 から、ラネーニッケル製剤上での水素によるシアノ基の還元によって製造することができる。

【0098】スキーム I I I (b) では、最初に BOC 無水物を用いて式 24 化合物から 2 工程で式 14' 化合物を得るために入手可能な出発物質を利用する。化合物 24 は式 25 化合物から、この場合も水素と触媒としてのラネーニッケルとによる両シアノ基の還元によって得られる。

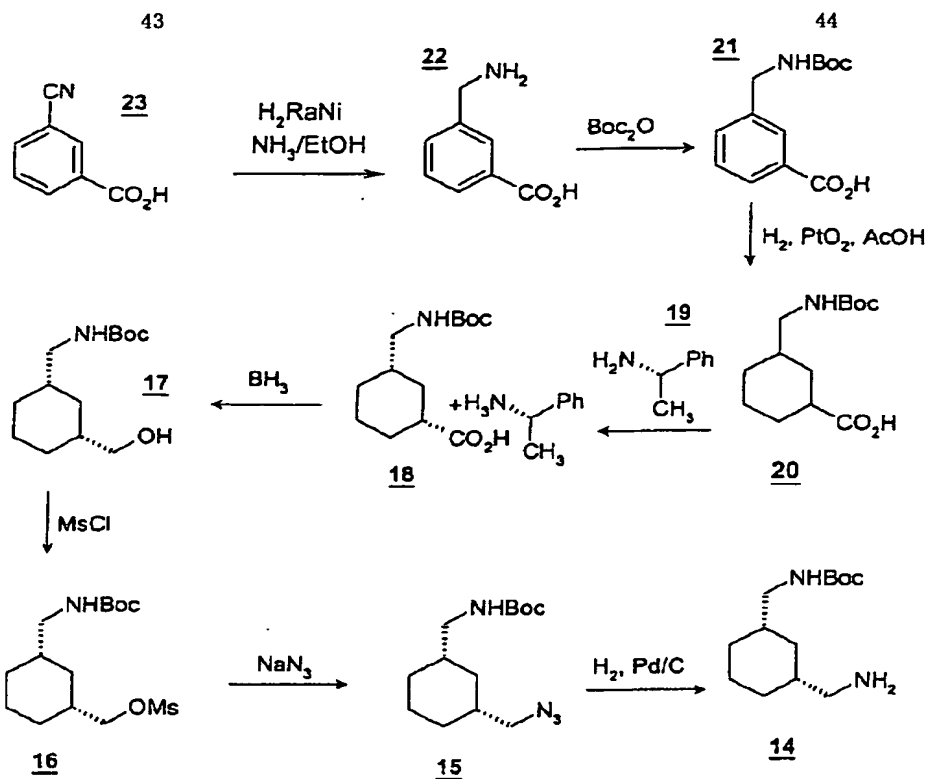
【0099】スキーム I I

【化 30】



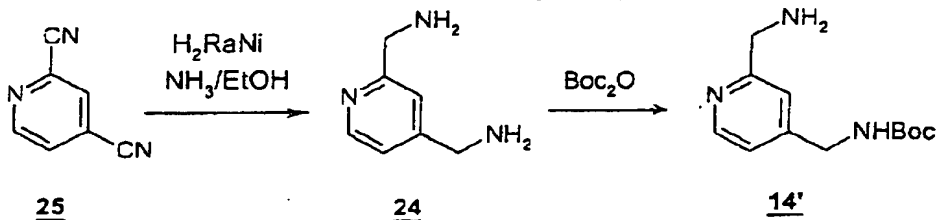
【0100】スキーム III (a)

【化 31】



【0101】スキームIII (b)

【化32】



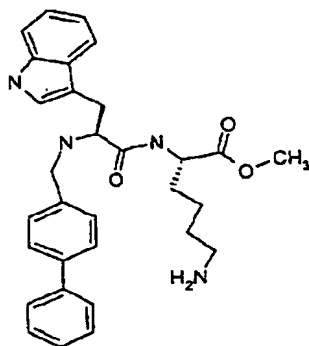
【0102】

【実施例】 下記は本発明の代表的な化合物である。

実施例1

6-アミノ-2-[2-[(ピフェニル-4-イルメチル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサノ酸メチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化33】



【0103】工程1

Wang樹脂 (Arogel Wang, Argonaut Technologies, 170mg, 0.39mmol/g, 0.066mmol) を3mlのCH₂Cl₂中で15分間膨潤させ、3mlのCH₂Cl₂によって3回(3x)洗浄した。2.5mlのCH₂Cl₂中のFmoc-Lys(Boc)-OH (128mg, 0.26mmol)と、DIC (38μl, 0.26mmol)と、TEA (70μl, 0.5mmol)と、DMAP (3mg, 0.026mmol)との溶液を加えて、混合物を回転によって1.5時間攪拌した。この樹脂を次に3mlのCH₂Cl₂によって3回、3mlのDMFによって2回、3mlのEtOHによって2回、最後に3mlのCH₂Cl₂によって3回、連続的に洗浄した。次に、CH₂Cl₂中ピペリジンの20%溶液3mlを加え、組成物を回転によって1時間攪拌した。次に、樹脂を3mlのCH₂Cl₂によって3回、3mlのDMFによって2回、3mlのEtOHによって2回、3mlのCH₂Cl₂によって3回、連続的に洗浄した。

次に、2.5 mlのCH₂Cl₂中のFmoc-d-Trp-OH (110 mg, 0.26 mmol)と、DIC (38 μl, 0.26 mmol)と、TEA (70 μl, 0.5 mmol)と、DMAP (3 mg, 0.026 mmol)との溶液を加えて、混合物を回転によって1.5時間撹拌した。次に、樹脂を3 mlのCH₂Cl₂によって3回、3 mlのDMFによって2回、3 mlのEtOHによって2回、続いて、3 mlのCH₂Cl₂によって3回、連続的に洗浄した。その後、CH₂Cl₂中ピペリジンの20%溶液3 mlを加え、混合物を回転によって1時間撹拌した。次に、樹脂を3 mlのCH₂Cl₂によって3回、3 mlのDMFによって2回、3 mlのEtOHによって2回、続いて3 mlのトルエンによって3回、連続的に洗浄した。

【0104】工程2 標題化合物の製造

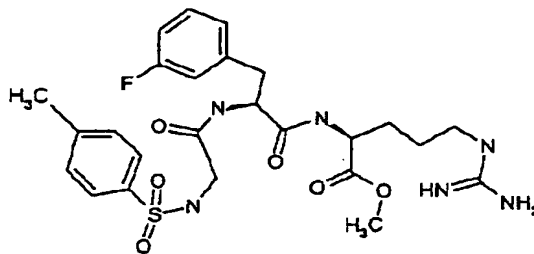
トルエン中10% THF 2.5 mlを樹脂に加え、続いてビフェニルカルボキシアルデヒド (50 mg)を加えた。この組成物を回転によって1時間撹拌した後に、0.5 mlの1M NaCHBH₄ (THF中)を加えて、回転を2時間続けた。次に、樹脂を3 mlのCH₂Cl₂によって3回、3 mlのDMFによって2回、3 mlのEtOHによって2回、続いて、3 mlのCH₂Cl₂によって3回、連続的に洗浄した。次に、この組成物をN₂下でブロー乾燥 (blow drying) させ、次に4ドラムバイアルに移した。9:1:1のMeOH、DMF、TEA溶液3 mlを加え、この組成物をオービタルシェーカー (orbital shaker) 上で50℃において2.5日間混合した。次に、樹脂を濾過し、3 mlのCH₂Cl₂によって2回、続いて3 mlのEtOHによって3回洗浄した。得られた固体を蒸発させ、SiO₂プラグにEtOAcと共に通して、10 mgの生成物を得た。次に、生成物をEtOH中20% conc. HCl 2 ml中に溶解して、室温において30分間撹拌した。得られたHCl塩を蒸発させ、エーテルと共に摩砕して、9 mgの生成物を得た。MS/+ : 613.2; ¹H NMR : 7.10 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.83 (m, 2H)。

【0105】例示した化合物のバックボーンにおけるL-リシニル残基を、2,4-ジアミノ酪酸によって得られる残基と置換する場合には、分析において化合物は実質的に低活性であったことに注目すべきである。しかし、L-オルニチニルによる置換は活性化合物を生じた。

【0106】実施例2

2-[(3-(3-フルオロフェニル)-2-[(2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ)-5-グアニジノペンタン酸メチルエステル (指定立体特異性を有する)]

【化34】



【0107】工程1 3-F-Phe-Arg (N O₂)-OMeの製造

50 mlの塩化メチレン中の2.00 gのBOC-3-F-Phe-OH (7.06 mmol)と、2.09 gのArg (NO₂)-OMe HCl (7.77 mmol)と、1.05 gのヒドロキシベンゾトリアゾールと、2.58 gの4-ジメチルアミノピリジンとの溶液に、1.5 gの1,3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加えた。15時間撹拌した後に、さらに100 mlの塩化メチレンを反応に加えて、これを100 mlずつの10%塩酸水溶液によって3回、100 mlの50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液によって2回、100 mlの飽和ブラインによって1回洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2.96 gの生成物を得た。これを塩化メチレン中10%トリフルオロ酢酸100 ml中に溶解し、2時間撹拌し、溶媒を減圧下で迅速に除去した。この物質をジエチルエーテルと共に摩砕して、高真空下で乾燥させて、生成物を得た。

【0108】工程2 標題化合物の製造

20 mlの塩化メチレン中の104 mgのトリルグリシン (0.456 mmol)と、273 mgの3-F-Phe-Arg (NO₂)-OMe HCl (0.684 mmol)と、93 mgのヒドロキシベンゾトリアゾール (0.689 mmol)と、167 mgの4-ジメチルアミノピリジン (1.37 mmol)との溶液に、137 mgの1,3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.684 mmol)を加えた。15時間撹拌した後に、さらに100 mlの塩化メチレンを反応に加えて、これを20 mlずつの10%塩酸水溶液によって3回、20 mlの50%飽和炭酸水素ナトリウム溶液によって2回、20 mlの飽和ブラインによって1回洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。この物質を60 mlのメタノール中に溶解し、炭素付き10%パラジウム300 mgを窒素下で加えて、続いて2.5 mlのギ酸を加えた。この混合物を窒素下で一晩撹拌して、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、該物質をジエチルエーテルと共に摩砕し、高真空下で一晩乾燥させて、生成物を得た。この物質は、適当に保護されたアルギニンフラグメントを適当に保護されたトリプトファンフラグメントとカップリングさせ、トリプトファンアミノ基を脱保

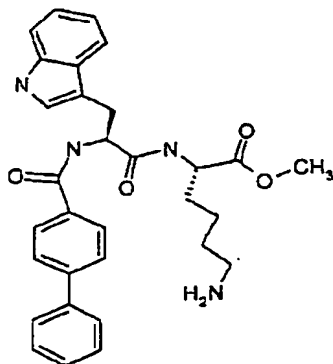
護し、この物質をトリシグリシンと縮合させ、アルギニン側鎖を脱保護することによって、合成することもできる。¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.65 (m, 1H) ; 4.42 (m, 1H) ; 3.72 (s, 3H) ; 2.45 (s, 3H) . MS : M+1 = 565.

【0109】例示した化合物のバックボーンにおけるグリシニル残基を、アラニル (D-又はL-のいずれであっても) と置換する場合には、分析において化合物は実質的に低活性であったことに注目すべきである。しかし、α-メチルアラニルによる置換は活性化化合物を生じた。グリシニル残基はβ-アラニン及びγ-アミノ酪酸によっても有利に置換される。

【0110】実施例3

6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化35】

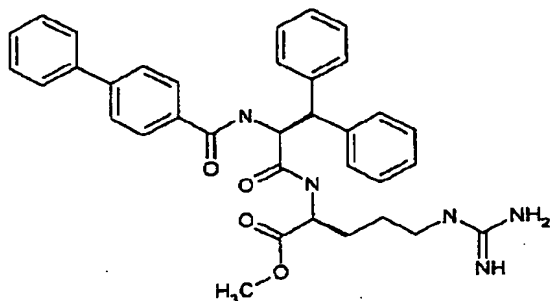


¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.32 (m, 1H) ; 3.39 (d, 1H) ; 3.63 (s, 3H) ; 2.87 (m, 2H) . MS : M+1 = 527.

【0111】実施例4

2-{2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3,3-ジフェニルプロピオニルアミノ}-5-グアニジノペンタン酸メチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化36】

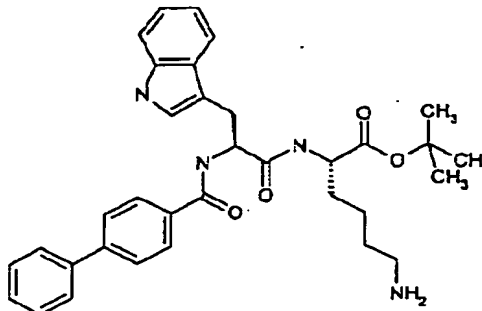


¹H NMR (CD₃OD) : δ 5.45 (d, 1H) ; 4.55 (d, 1H) ; 4.25 (m, 2H) ; 3.49 (s, 3H) . MS : M+1 = 592.

【0112】実施例5

6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化37】



【0113】工程1 L-Trp-OMe 4-ビフェニルカルボニルアミドの製造

500 ml の塩化メチレン中に 3.45 g (13.54 mmol) の L-Trp-OMe 塩酸塩と 4.11 g (40.6 mmol) のトリエチルアミンを溶解する。次に、2.93 g (13.54 mmol) の 4-ビフェニルカルボニルクロリドを少量ずつ加え、反応を一晚攪拌する。次に、この溶液を 100 ml ずつの 10% 塩酸によって 2 回、100 ml ずつの 50% 飽和炭酸水素ナトリウム溶液によって 2 回、100 ml の飽和ブラインによって 1 回洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、4.83 g (90%) の生成物を得た。

【0114】工程2 L-Trp-OH 4-ビフェニルカルボニルアミドの製造

L-Trp-OMe 4-ビフェニルカルボニルアミド (4.83 g, 12.12 mmol) を 120 ml のメタノール中に溶解して、次に、40 ml の水中の 2.543 g (60.6 mmol) の水酸化リチウム 1 水和物を加えた。この反応を 70℃ に加熱して、内容物の総てを溶解して、この温度における攪拌を 30 分間維持した後に、反応を室温に冷却した。回転蒸発によってメタノールを除去して、水性スラリーを 10% 塩酸水溶液によって pH 2.0 に酸性化した。次に、固体を濾過し、真空下で一晩乾燥させて、3.79 g (81%) の生成物を得た。

【0115】工程3 トリフルオロ酢酸塩としての標題化合物の製造

40 ml の塩化メチレン中の 100 mg の L-Trp-OH 4-ビフェニルカルボニルアミド (0.26 mmol) と、132 mg の Lys (Z)-OtBu HCl (0.39 mmol) と、53 mg のヒドロキシベンゾトリアゾール (0.39 mmol) と、191 mg の 4-ジメチルアミノピリジン (1.56 mmol) との

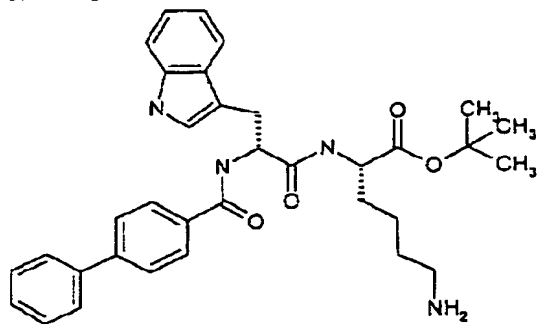
49

溶液に、150mg (0.78mmol) の 1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加えた。15時間攪拌した後に、さらに100ml の塩化メチレンを反応に加えて、これを30ml ずつの 10% 塩酸水溶液によって3回、20ml の 50% 飽和炭酸水素ナトリウム溶液によって2回、20ml の飽和ブラインによって1回洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。この生成物を10ml の塩化メチレン中に溶解し、1ml のトリフルオロ酢酸を加えて、反応を3.5時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で迅速に除去して、該生成物をジエチルエーテルと共に摩砕し、高真空下で一晩乾燥させて、67mg の生成物を得た。この物質は、適当に保護されたリシンフラグメントを適当に保護されたトリプトファンフラグメントとカップリングさせ、トリプトファンアミノ基を脱保護し、この物質をビフェニルカルボニルクロリドと縮合させ、リシン側鎖を脱保護することによって、合成することもできる。¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.36 (m, 1H) ; 3.40 (m, 1H) ; 2.85 (m, 2H) ; 1.43 (s, 9H) . MS : M+1 = 569 .

【0116】実施例 6

6-アミノ-2-[2-(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化38】



¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.18 (m, 1H) ; 3.45 (m, 1H) ; 2.78 (m, 2H) ; 1.40 (s, 9H) . MS : M+1 = 569 .

【0117】実施例 7 a

6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化39】

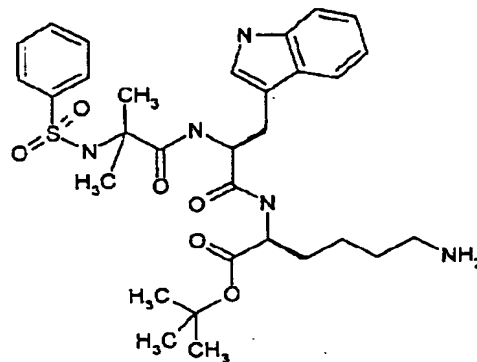
10

20

30

40

50



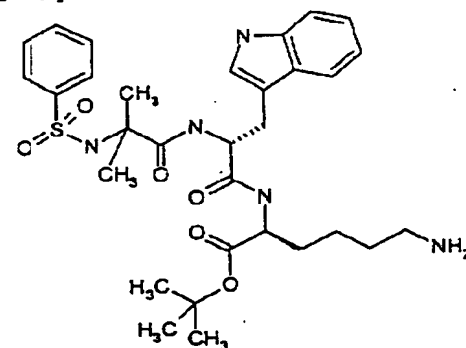
α-メチルアラニンベンゼンスルホンアミド (α-メチルアラニンとベンゼンスルホンクロリドとから) と

(L) Trp-Ome との、1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を用いたカップリングと、LiOH によるメチルエステル脱保護と、Lys (Boc)-OtBu HCl との、1, 3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を用いたカップリングと、トリフルオロ酢酸による脱保護とによって、これを合成した。¹H NMR (CD₃OD) : δ 4.38 (m, 1H) ; 4.65 (m, 1H) ; 3.47 (d, 2H) ; 1.45 (s, 6H) ; 1.41 (s, 9H) . MS : M+1 = 614 .

【0118】実施例 7 b

6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル (指定立体特異性を有する)

【化40】



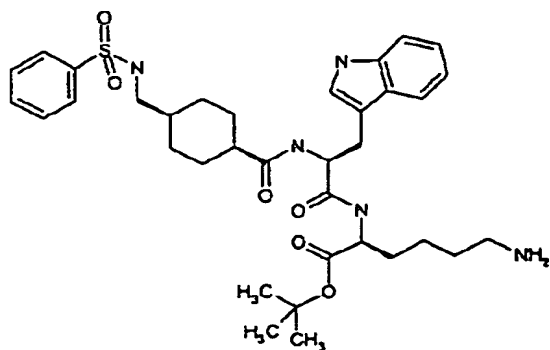
合成の詳細は、(D) Trp-Ome の使用以外は、実施例 7 a におけると同様である。

【0119】実施例 8

6-アミノ-2-[2-{[4-(ベンゼンスルホニルアミノ-メチル)-シクロヘキサンカルボニル]-アミノ}-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル

【化41】

51

MS $M+1=668.9$

【0120】式 (I) 化合物と、その製薬的に受容される塩、溶媒和物又は水和物（以下では、これら为本発明の化合物と呼ぶ）が、ソマトスタチンアンタゴニスト又はアゴニストとして作用し、その結果、疾患状態の治療におけるそれらの有効性を実証する能力を下記アッセイによって示す。

【0121】（生物学的アッセイ）種々な種類のソマトスタチンアゴニストが当該技術分野において周知であり、本発明の化合物がアゴニストとして、アンタゴニストとして又は生理的環境に依存していずれかとして作用する能力は、当該技術分野において既知である及び／又は以下で説明されるアッセイから予測することができる。例えば、サイクリックAMPの測定、成長ホルモン放出、マイクロフィジオメトリー応答、細胞増殖又はタンパク質キナーゼ活性は、培養された下垂体細胞、細胞系又は、ソマトスタチン受容体を発現する神経芽細胞のような他の細胞、及びトランスフェクトされた酵母細胞を含めた、組換えソマトスタチン受容体によってトランスフェクトされた細胞において測定することができる (Y. C. Patel等, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 198 (2), 605-612頁, 1994; M. G. Cattaneo等, *FEBS Letters*, 397 (2-3), 164-168頁, 1996; J. A. Koenig等, *British Journal of Pharmacology*, 120 (1), 45-51頁, 1997; D. Djordjijevic等, *Endocrinology*, 139 (5), 2272-2277頁, 1998; W. R. Baumbach等, *Molecular Pharmacology*, 54 (5), 864-73頁, 1998)。

【0122】一般に、ソマトスタチン又はそのアゴニストは阻害活性を示すので、刺激（例えばサイクリックAMPに対するフォルスコリン）を最初に与えて、ソマトスタチンの阻害効果を観察する。アンタゴニストはソマトスタチンのこの阻害効果に反対する。

【0123】式 (I) 化合物と、その製薬的に受容され

52

る塩、溶媒和物又は水和物（以下では、これら为本発明の化合物と呼ぶ）が、ソマトスタチンアンタゴニスト又はアゴニストとして作用し、その結果、疾患状態の治療におけるそれらの有効性を実証する能力を下記アッセイによって示す。

【0124】実施例9 ウシ (“b”) sst2 結合アッセイ

この実施例は、ウシsst2受容体における製薬的に有用なソマトスタチンアゴニスト及びアンタゴニストの結合に関するアッセイを述べる。Neuro2A細胞を培養し、競合結合力 (competitive binding potency) (IC_{50}) を測定する方法は、J. A. Koenig等,

“Neuro2A神経芽細胞におけるソマトスタチン受容体：作用特徴”, *British J. Pharmacol.*, 120, 45-51, 1997によって述べられた方法に下記修飾を加えたものと同様であった。

【0125】Neuro2A細胞を、サイトメガロウイルスプロモーターの下流に配置された、ウシsst2受容体をコードするインサートを含有するプラスミド (PCI-bsst2) によって一時的にトランスフェクトした後72時間に、結合アッセイを行った。このトランスフェクション工程において、 6.5×10^6 Neuro2A細胞を35mlの培地に入れて、各組織培養フラスコ (162cm² 表面積) に加えた。翌日、Fugene 6 (Boehringer Mannheim, 1814 443) を用いて、製造者の指示に従ってトランスフェクションを行った。Fugene 6 (30μl/フラスコ) を8μgのPCI-bsst2プラスミドと平衡させ、ウシ胎児血清の不存在下でNeuro2A細胞に加えた。3時間後に、新鮮な血清含有培地を加えた。アッセイ緩衝液を50mM HEPESと、5mM MgCl₂と、1mg/mlウシ血清アルブミン (BSA) と、0.02mg/mlバントラシンと、それぞれ10μMのアプロチニン、ロイペプチン及びAEBSFとを含有するように改変した。トランスフェクトされたNeuro2A細胞を、トリプシン/EDTAの不存在下で、氷冷アッセイ緩衝液 (5.5ml/フラスコ) 中で解離させ、細胞を55ml Wheaton Dounceホモジナイザー (15-20ストローク) 中で均質化した。膜製剤 (membrane preparation) をアリコートとして-70℃において貯蔵した。ポリエチレンイミン浸漬Millipore 96 Well GF/C Filter plates (MAFC NOB 10) 中で競合結合アッセイと、遊離放射能からの結合放射能の分離とを行った。15,000cpm/穴 (約15nC/穴) で総ての穴に加えられた [¹²⁵I] ソマトスタチン14トレーサー (Amersham, IM 161) の約20%を結合する量の膜を用いた。各実験において、陽性対照として0.0042~1.667nMの7種類の濃度でソマトスタチンを含め、試験化合物

を33 nM~13.33 μ Mの7種類の濃度で含めた。反応量は300 μ lであり、インキュベーションを37℃において1時間行った。非特異的結合は0.83 μ Mソマトスタチン14を用いて定義した。ガラス繊維プレートボトムを通しての真空濾過と、続いての、BSAとプロテアーゼ阻害剤とをマイナスしたアッセイ緩衝液による250 μ l洗浄(wash)とによってインキュベーションを停止させた。次に、プレートボトムを密封し、シンチレーション液体を加え(Wallac Supermix, 250 μ l/穴)、放射能を96穴マイクロタイター液体シンチレーションカウンターで測定した。IC₅₀値を多項回帰によって測定し、MACROプログラムを用いて分析した。約5 μ M未満のIC₅₀値が好ましい。下記化合物については以下のIC₅₀データが得られた: 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-イルメチル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸メチルエステル、360 nM; 2-[3-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ]-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル、2000 nM; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸メチルエステル、148 nM; 2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ]-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル、39 nM; 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル、38 nM; 及び6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル、33 nM。

【0126】実施例10 ソマトスタチン受容体アンタゴニストに関するラット下垂体アッセイ

このアッセイは、ソマトスタチン受容体において直接相互作用するソマトスタチンのアンタゴニストの活性を定量するように設計する。このアッセイは、ソマトスタチンの阻害効果をモジュレートすることによって成長ホルモン分泌を高める作用剤の発見を容易にする。上述したように、ソマトスタチン(SRIFとも略記される)は、アデニルシクラーゼに負に共役する高アフィニティ膜結合(及びGタンパク質共役)受容体に結合して、それによって、さもなくば例えば細胞質顆粒からのGHの分泌/放出を促進すると考えられるcAMPの細胞内レベルを減ずることによって、下垂体前葉におけるGH分泌を阻害する。血管作動性腸管ペプチド(VIP)は、Gタンパク質依存性シグナル伝達経路に共役した高ア

イニティ膜結合受容体に結合することによって、GH分泌を刺激する幾つかの内因性ペプチドの1つである。VIPはアデニルシクラーゼを活性化して、上昇した細胞内cAMPレベルを生じる。これらのペプチドは生理的条件下でのGH分泌の協調調節(coordinate regulation)に関与し、cAMPによって仲介されると考えられる。スクリーニングに用いられる細胞系は、VIP及びSRIFと、正常な下垂体細胞に関して予想されるような、他の多くの調節ホルモンとに反応して、GHを合成し、分泌するクローナル下垂体細胞である。このスクリーニングは、試験作用剤がVIPによって生じる細胞内cAMPレベル上昇のSRIF's阻害を逆転させる能力を定量するように設計される。

【0127】特に、下垂体細胞系GH₄C₁のサイクリックAMP(cAMP)含量を用いて、ソマトスタチンアゴニストをソマトスタチンアンタゴニストから識別した。方法は、次の修飾を加えた、L. J. Dorflinger等が述べている方法(“ソマトスタチンはGH下垂体細胞における血管作動性腸管ペプチド刺激サイクリックアデノシンリン酸蓄積を阻害する”, Endocrinology, 113, 1541-50頁, 1983)に類似していた。100万~200万細胞/mlのGH₄C₁細胞懸濁液のアリコート(50 μ l)をNE^N Life Science ProductsからのAdenylyl Cyclase Activation FlashPlate(登録商標) Assayプレート(カタログSMP004A)中の試験化合物の各溶液50 μ lに加えた。推定上のソマトスタチンアゴニスト又はアンタゴニストを典型的に、100 nM血管作動性腸管ペプチド(VIP; Sigma V3628)と10 nMソマトスタチン14(試験された細胞培養, Sigma S1763)との存在下で、10、1及び0.1 μ Mの濃度において試験した。cAMPに対する抗体でコーティングされ、プラスチックに一体化したシンチラント(scintillant integral to the plastic)を含有するFlashPlates(登録商標)は、全細胞標本のcAMP含量を推定するために、刺激緩衝液、検出緩衝液、cAMP Standard及び[¹²⁵I]-cAMPトレーサーを含めた、総ての必要な試薬と共に、キットの一部として供給される。これは、細胞を試験化合物と共にインキュベーションした後に、その場で溶解した細胞中のcAMP含量についての均質イムノラジオメトリーアッセイ(homogenous immunoradiometric assay)を行うために便利な方法を与えた。GH₄C₁細胞中のcAMP含量を製造者の指示に従って、10~1,000 nM cAMPの濃度において標準と比較することによって測定した。このアッセイでは、VIPがGH₄C₁細胞中のcAMP含量を増加させ、ソマトスタチンは部分的な阻害を生じた。ソマトスタチンアンタゴニストとして作用する試験化合物は、VIPとソマ

トスタチンとを含有する試験化合物を含有しない対照穴に比べて、cAMP含量を高めるそれらの傾向によって、検出された。これに反して、ソマトスタチンアゴニストはcAMP含量を減じた。IC₅₀値を多項回帰によって測定し、MACROプログラムを用いて分析した。約5μM未満のIC₅₀値が好ましい。

【0128】実施例11 12kgブタにおけるGH放出に対するソマトスタチンアゴニストの効果

ソマトスタチンアゴニストの投与の10分間以内は小さいブタではGH濃度が上昇し、それから投与後40分間以内に処置前レベルに戻ることを、研究が示している。

【0129】次のプロトコールは、内因性ブタGH（又はpST、ブタソマトトロフィン）の放出に対する種々な投与量のソマトスタチンアゴニストの効果を説明する。去勢ブタ（去勢された雄ブタ）における血漿GH濃度に対する化合物の効果を評価するために用いた方法は、次の修飾を加えた、M. J. Estienne等によって報告された方法（“去勢ブタにおけるメチル-D、L-アセバルテート誘導成長ホルモン分泌：可能な作用機序”，Journal of Animal Science, 74, 597-602頁, 1996）と同様であった。約12kg体重の40頭の雑種去勢ブタを36平方フィートの檻当たり10頭のブタ、試験当たり4檻で、飼料（PS-9ブタ出発食餌）と水とを任意に与えて、2日間順化させた。均一性を高めるために、檻当たり2頭のブタを最小であるか最大であるかに基づいて又は健康の理由から除去して、グループの大きさを8頭／処置にした。各檻の等しい数のブタが4種類の可能な処置の1つ、即ち、試験化合物の3種類の投与量又は希釈剤のみの1つをランダムに受けた。頸静脈穿刺によって7mlヘパリン化排気済み管中に第1血液サンプルを採取した後約1分間に、約1ml／ブタの無菌生理食塩水中で希釈した化合物を後脚（ham）への筋肉内注射によって投与した。血液サンプルを同様に10分間間隔で、試験化合物又は希釈剤の注射後40分間まで採取した。遠心分離によって血漿を分離して、-20℃において凍結させた。

【0130】実施例12 血漿中のGHレベルを測定するためのRIA方法

このアッセイを用いて、血漿サンプル中のGHレベル（例えば、ブタGH又はイヌGH）を測定する。血漿サンプル中のブタGH濃度を測定するために用いた二重抗体ラジオイムノアッセイ（RIA）はY. N. Sinha等によって述べられた方法（“マウスGHに関する均質ラジオイムノアッセイによるマウスにおけるGH分泌の試験”，Endocrinology, 91, 784-92頁, 1972）及び、F. Coccola等の方法（“イヌ血漿における成長ホルモンの迅速ラジオイムノアッセイ方法”，Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 151, 140-14頁, 1976）に同様であった。修飾は次の通りであった。トレーサーとしての放射性ヨウ素化のためのネイティブブタGH（pGH）、標準として用いるためのイヌGH（cGH；AFP-1983B；イヌGHとブタGHとのアミノ酸配列は同じであった）、及び一次抗体（サル抗-cGH；AFP-21452）はA. F. Parlow（Harbor, UCL A Medical Center）によって供給された。トレーサーとして放射性ヨウ素化のために、Biogenesisからの組換えブタGHを代替的に用いた。放射性ヨウ素化はBiomedical Technologies Inc.（Stoughton, MA）によって行われた。一次抗体（1：50,000又は1：100,000最終希釈）、正常サル血清（ICN55988；1：1,000最終希釈）、及び血漿サンプル又は標準（0.08～2.5ng cGH／管）を混合し、周囲温度において2時間インキュベートしてから、トレーサー（10,000cpm／管）を加えて、500μlの総量で周囲温度においてさらに20時間インキュベーションを続けた。二次抗体（ヤギ抗サルIgG ICN55418；最終希釈1：160）とポリエチレングリコール8,000（最終濃度44mg／ml）とを加え、1.6mlの最終量で混合した。管を4℃において2時間振とうしながらインキュベートし、次に、これらの管を遠心分離し、上澄み液を捨て、ペレットのγ-放射を測定した。ng／mlで表現される血漿成長ホルモンをlog-logit変換に従って標準線から算出した。

【手続補正書】

【提出日】平成13年5月16日（2001.5.16）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

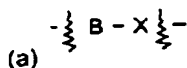
A-G-Z-W

による化合物、又はその製薬的に受容される塩、溶媒和物若しくは水和物、上記式中、

Aは（C₈-C₁₀）アリール、（C₈-C₁₀）アリールーSO₂、（C₈-C₁₀）-アリールーCH₂-、（C₈-C

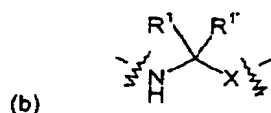
、) アリールカルボニル、 (C_1-C_6) ヘテロアリール、 (C_1-C_6) ヘテロアリール- SO_2- 、 (C_1-C_6) ヘテロアリール- CH_2- 、又は (C_1-C_6) ヘテロアリールカルボニルであり、前記各基は任意に置換される；Gは

【化1】



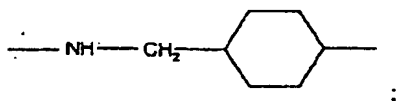
〔式中、Bは (C_6-C_{10}) アリール又は (C_1-C_6) ヘテロアリールであり、前記各基は任意に置換される、Xは CH_2 、 SO_2 又はカルボニルである〕；又は

【化2】



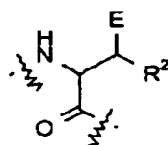
〔式中、Xは CH_2 、 SO_2 又はカルボニルであり； R^1 と R^1 はそれぞれ独立的に、H、CN、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕；又は

【化3】



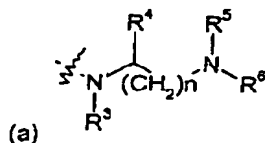
であり；Zは

【化4】



〔式中、 R^2 はH、置換されてもよい (C_1-C_6) アルキルであるか、又は上記基Aから選択され；Eは上記基Aから選択される〕であり；Wは(a)：

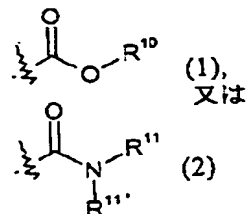
【化5】



〔式中、nは2～5であり、 R^1 はH、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される； R^6 はH、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置

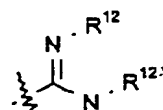
換される； R^1 はH、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される、又は R^1 は

【化6】



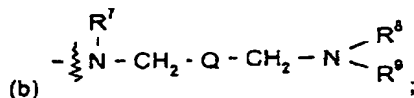
〔式中、基 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{11} はそれぞれ独立的に、H、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕であり； R^5 はH、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ であり、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される、又は R^5 は

【化7】



〔式中、 R^{12} と R^{12} はそれぞれ独立的に、H、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕であるか；又はWは(b)：

【化8】



〔式中、Qは (C_6-C_{10}) アリール、 (C_1-C_6) ヘテロアリール、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル及び (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、 R^7 、 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立的に、H、 (C_1-C_6) アルキル及びフェニル $(CH_2)-$ から選択され、前記アルキル及びフェニル基は任意に置換される〕である。

【請求項2】 基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フェニル及びナフチルから選択される (C_6-C_{10}) アリール基から成る又はこれを含む、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 基A、B、E及びQの1つ以上が独立的に、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2,

4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される (C_1-C_6) ヘテロアリール基から成る、又はこれらを含む、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Qが

(a) フェニル及びナフチルから選択される (C_6-C_{10}) アリール基；

(b) フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ [b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンゾオキサジニルから選択される (C_1-C_6) ヘテロアリール基；

(c) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 3-シクロブタジエニル、1, 3-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 4-シクロヘプタジエニル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエニル、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、及びこれらのノルボルン-2-エン不飽和形から

選択される (C_3-C_{10}) シクロアルキル基；並びに

(d) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシニル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル及びクロマニルから選択される (C_3-C_{10}) ヘテロシクロアルキル基

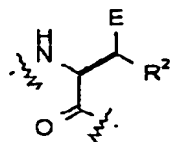
から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-イルメチル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸メチルエステル；2-{3-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-アセチルアミノ]-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸メチルエステル；2-{2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3, 3-ジフェニル-プロピオニルアミノ}-5-グアニジノ-ペンタン酸メチルエステル；6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル；及び6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステルから成る群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項6】 6-アミノ-2-[2-[(ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステル；及び6-アミノ-2-[2-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(1H-インドル-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ヘキサ酸tert-ブチルエステルから成る群から選択される、請求項5記載の化合物。

【請求項7】 Z基が立体特異性を有し、

【化9】

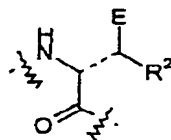


である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 Z 基が、L-トリプトファン、L-ヒスチジニル、L-3-メチルヒスチジニル、L-フェニルアラニル、L-ジフェニルアラニル、L-2-フルオロフェニルアラニル、L-3-フルオロフェニルアラニル、L-4-フルオロフェニルアラニル、及び L-チロシニルから成る群から選択される L-アミノ酸を定義する、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】 Z 基が L-トリプトファンである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】 Z 基が立体特異性を有し、
【化 10】



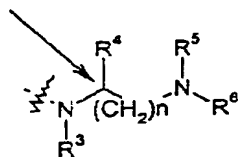
である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】 Z 基が、D-トリプトファンである D-アミノ酸を定義する、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】 Z 基が D-トリプトファンである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】 W 基が、L-アミノ酸の α-炭素の位置に対応する指定位置において絶対立体特異性形態：

【化 11】



を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】 W 基が L-リシン基若しくはその (C₁-C₈) アルキルエステル、L-オルニチン基若しくはその (C₁-C₈) アルキルエステル、L-アルギニン基若しくはその (C₁-C₈) アルキルエステル、L-ヒスチジン基若しくはその (C₁-C₈) アルキルエステル、又は L-3-メチルヒスチジン基若しくはその (C₁-C₈) アルキルエステルである、請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】 前記 W 基が L-リシンの (C₁-C₈) アルキルエステルである、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】 R¹ が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル

基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】 R^{1'} が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】 R² が、1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される (C₁-C₃) アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】 R² が、1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される (C₁-C₈) アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】 R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ の 1 つ以上が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】 R⁷、R⁸ 及び R⁹ の 1 つ以上が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 22】 R¹⁰、R¹¹ 及び R^{11'} の 1 つ以上が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 23】 R¹² と R^{12'} の 1 つ以上が (C₁-C₈) アルキル又はフェニル (CH₂) - であり、前記アルキル又はフェニル基が 1 つ以上のハロ又はトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル基によって任意に置換される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 24】 B、E、R¹、R^{1'}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R^{11'}、R¹² 又は R^{12'} 基上に存在するトリフルオロ (C₁-C₈) アルキル置換基がトリフルオロメチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】 請求項 1 記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、哺乳動物における成長ホルモン分泌を高めるための薬剤組成物。

【請求項 26】 請求項 1 記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴンの分泌を高めるための薬剤組成物。

【請求項 27】 請求項 1 記載の化合物の有効量と製薬的キャリアーとを含む、ソマトスタチンがその s s t 2 受容体に結合するのを阻害するための薬剤組成物。

【請求項 28】 非ヒト哺乳動物における成長ホルモン分泌を高める方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 29】 非ヒト哺乳動物におけるガストリン又はグルカゴン分泌を高める方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 30】 哺乳動物における成長ホルモン分泌のソマトスタチン誘導ダウンレギュレーションを減ずるための請求項 25 記載の薬剤組成物。

【請求項 31】 成長ホルモンの持続放出を必要とする哺乳動物において成長ホルモンの持続放出を惹起するために有用な薬剤組成物であって、請求項 1 記載の化合物と製薬的キャリアーとを含む前記薬剤組成物。

【請求項 32】 成長ホルモンの持続分泌を必要とする哺乳動物において成長ホルモンの持続分泌を促進するための請求項 25 記載の薬剤組成物であって、前記哺乳動物が、(a) 成長ホルモンのコーディングヌクレオチド配列の発現、生じる mRNA のプロセッシング、又は GH 若しくはその先駆体ポリペプチドの翻訳若しくは細胞内プロセッシング及びパッケージングにおける欠陥；又は

(b) 不十分に活性である、成長ホルモンポリペプチドをコードする成長ホルモン遺伝子の対立遺伝子を有する前記薬剤組成物。

【請求項 33】 薄弱さ、低血糖症、皮膚のしわ、骨格成長の遅滞、免疫機能の低下、及び器官機能の低下から選択される、不十分な成長ホルモン分泌の症状の 1 つ以上に関してヒトを治療するための、請求項 25 記載の薬剤組成物。

【請求項 34】 成長とその遂行能力とを強化するように非ヒト哺乳動物を治療する方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項 35】 成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 又は成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) をさらに含む、請求項 25 記載の薬剤組成物。

【請求項 36】 哺乳動物における成長ホルモン分泌を高めるための請求項 35 記載の薬剤組成物。

【請求項 37】 非ヒト哺乳動物における成長ホルモン分泌を高める方法であって、請求項 25 記載の薬剤組成物の有効量と、成長ホルモン放出ペプチド (GHRP) 又は成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) を含む他の組成物とを投与することを含む前記方法。

【請求項 38】 W 基が L-ジアミノピメリン酸、L-カナバニン、L-2, 4-ジアミノ酪酸、L-5-ヒドロキシリシン若しくは L-エプシロン-N-メチルリシン基、又はそれらのうちのいずれかの (C₁-C₈) アルキルエステルを含む、請求項 13 記載の化合物。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 6 1 P	5/06	A 6 1 P	37/04
	17/00		43/00
	37/04	C 0 7 K	5/033
	43/00		5/065
C 0 7 K	5/033		5/078
	5/065	A 6 1 K	37/02
	5/078		37/43
<hr/>			
(72) 発明者	ブルース・アラン・ヘイ	(72) 発明者	アンソニー・ポール・リケッツ
	アメリカ合衆国コネチカット州 06340, グ		アメリカ合衆国コネチカット州 06340, グ
	ロトン, イースタン・ポイント・ロード,		ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
	ファイザー・グローバル・リサーチ・アン		ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
	ド・ディベロプメント		ド・ディベロプメント
		F ターム (参考)	4C084 AA02 AA07 BA02 BA09 BA14
			BA23 CA59 DB14 MA02 NA14
			ZA31 ZA69 ZA89 ZB09 ZC35
			4H045 AA10 AA30 BA11 BA12 DA35
			EA20 EA30 FA41 FA44 FA58
			FA59 HA02

THIS PAGE BLANK (USPTO)